ANALOGUES DES TÉTRAHYDROCANNABINOLS
ET
PRODUITS APPARENTÉS

PAR

JEAN-BERNARD CHAZAN

STRASBOURG 1966

N° d'ordre

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-BERNARD CHAZAN
INGÉNIEUR ENSCS
ASSISTANT A LA FACULTÉ DE SCIENCES

PREMIÈRE THÈSE

ANALOGUES DES TÉTRAHYDROCANNABINOLS

ET

PRODUITS APPARENTÉS

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 27 Décembre 1966 devant la Commission d'Examen

M. G. OURISSON	PRÉSIDENT
Mme D. CAGNIANT	MEMBRE DU JURY
M. A. DELUZARCHE	MEMBRE DU JURY
M. D. MOLHO	MEMBRE INVITÉ

Imprimé Berenz
Représentant : M. Kiefer – Nouvelle Cité 17 – 67 Lingolsheim

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DU STRASBOURG
Faculté des Sciences

Doyen : Professeur J.H. VIVIEN

Doyens Honoraires : A. DANJON, A. KIRRMANN, P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, G.MILLOT.

Professeurs Honoraires : P.DE BEAUCHAMP, L.BOISSELET, H.CARTAN, G.CERF, C.CHABAUTY, A.CHRETIEN, A.DANJON, J.DENY, Ch. EHRESMANN, M.FRECHET, H.GAULT, Mle S.GILLET, A.HEE, R.HOCART, A.KIRRMANN, G.LEMEE, P.L'HERITIER, A.LICHNEROWICZ, L.NEEL, H.OLLIVIER, Ch.SADRON, E.TERROINE, R.THIRY, H.VILLAT, H.WEISS, Et.WOLFF, J.YVON.

Maître de Conférences Honoraire : R.WEIL.

Professeurs :

H.J.MARESQUELLE	T.	Biologie végétale
A.ROUSSEL	T.	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions
H.FORESTIER	T.	Chimie générale
J.ROTHE	T.	Physique du Globe
P.LACROUTE	T.	Astronomie
J.H.VIVIEN	T.	Zoologie et Embryologie expérimentale
A.MAILLARD	T.	Physicochimie du Petrole
S.GORODETZKY	T.	Physique générale et Physique nucléaire
L.SACKMANN	T.	Mécanique des fluides
J.BYE	T.	Chimie physique
R.LOMBARD	T.	Chimie organique
Mle M.PEREY	T.	Chimie nucléaire
S.GOLDSZTAUB	T.	Minéralogie et Pétrographie
P.JOLY	T.	Biologie générale
H.BENOIT	T.	Physicochimie macromoléculaire
P.CUER	T.	Physique générale et physique corpusculaire
G.MILLOT	T.	Géologie et Paléontologie
R.LECOLAZET	T.T.P.	Physique du Globe
H.SAUCIER	T.T.P.	Minéralogie
R.ROHMER	T.	Chimie minérale
Mle A.GAGNIEU	T.T.P.	Botanique
S.NIKITINE	T.	Physique générale
F.STUTINSKY	T.	Physiologie générale
B.WURTZ	T.T.P.	Chimie biologique
J.BRENET	T.	Electrochimie

G.OURISSON	T.T.P.	Chimie
Cl.LEVI	T.T.P.	Biologie Générale
A.COCHE	T.T.P.	Physique nucléaire
R.CERF	T.	Physique générale
J.FRENKEL	T.T.P.	Mathématiques
P.TAGLANG	T.	Physique
J.P.LONCHAMP	T.T.P.	Physique
A.DELUZARCHE	T.T.P.	Chimie
J.B.DONNET	T.T.P.	Chimie Physique
R.ARMBRUSTER	T.T.P.	Physique
A.ROCHE	T.T.P.	Physique du Globe
L.HIRTH	T.	Microbiologie
A.SIGOT	P.S.C.	Zoologie
J.COGNE	T.T.P.	Géologie
A.FUCHS	T.	Mécanique rationnelle
A.GALLMANN	T.T.P.	Physique
P.MIALHE	T.T.P.	Physiologie animale
J.P.EBEL	T.	Chimie Biologique
J.PARROD	T.T.P.	Chimie
R.WEY	T.T.P.	Chimie
Mme D.MAGNAC	T.T.P.	Physique
M.DAUNE	P.S.C.	Physique
J.P.ADLOFF	T.T.P.	Chimie Nucléaire
D.BERNARD	T.T.P.	Méthodes mathématiques de la physique
M.ZISMAN	T.T.P.	Mahtématiques
E.DANIEL	T.	Physique expérimentale
P.CHEVALLIER	P.S.C.	Physique
J.GREMILLARD	T.T.P.	Mathématiques
P.CARTIER	T.	Mathématiques M.P.C.
G.REEB	T.	Topologie
F.NORGUET	T.	Analyse supérieure
R.CHAUVIN	T.	Psychophysiologie
J.WUCHER	P.S.C.	Physique
Mme M.BRINI	P.S.C.	Chimie
G.PERNY	P.S.C.	Physique
R.BARO	P.S.C.	Physique
H.DURANTON	P.S.C.	Botanique
R.WEISS	P.S.C.	Chimie
P.FEDERLIN	T.T.P.	Chimie
J.LERAY	P.S.C.	Physique
J.P.SCHWING	P.S.C.	Chimie
M.SIESKIND	P.S.C.	Physique
G.MONSONEGO	P.S.C.	Physique mathématiques
P.GABRIEL	P.S.C.	Mathématiques
C.WIPPLER	T.	Physicochimie des Hauts Polymères Industriels
P.A.MEYER	T.T.P.	Mathématiques
G.WEILL	P.S.C.	Physique
J.M.BLOCH	T...	Chimie

Professeur associé

S.R.DEGROOT.....Physique nucléaire

Maîtres de Conférences

H.DANAN.....Physique
A.CLAUSS.....Chimie propédeutique
MmeWINTER Chr.....Physique
J.P.EBERHART.....Minéralogie
R.OMNES.....Physique théorique

Mme D.CAGNIANT.....Chimie
E.FOLLENIUS.....Zoologie
J.LUCAS.....Géologie
X.FERNIQUE.....Mathématiques
J.STREITH.....Chimie
J.WEIL.....Chimie biologique
F.GAUTIER.....Physique propédeutique
G.SUTTER.....Physique électronique
D.FOATA.....Mathématiques
J.L.VERDIER.....Mathématiques
J.M.LEHN.....Chimie
Cl.ROBERT.....Physique

Maître de Conférence associé

V.AVANISSIAN..... .....Mathématiques

Secrétaire : G.SAINT-PE.

A mes parents, A Suzanne, et à tous nos amis.

Monsieur le Professeur OURISSON,

Veuillez trouver ici l'expression de ma très profonde estime.

C'est à votre grande disponibilité que je dois d'avoir mené ce travail à son terme. Je suis heureux d'avoir été à votre école et d'avoir trouvé dans votre laboratoire un climat scientifique et humain exceptionnel.

Je remercie tous ceux qui ont collaboré à ce travail par amitié ou de par leur fonction. C'est en ce sens que cette thèse est un travail d'équipe.

Je remercie plus particulièrement

Anne-Marie HENRY
Monique MUNIER
Erika POUSSE
Jacqueline LOUARN

qui ont effectué un travail expérimental important. Leur collaboration a été pour moi une expérience très positive.

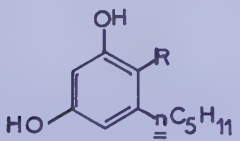
Ce travail a été rendu possible grâce à une aide de la Direction des Recherches et Moyens d'Essai. Il représente une partie des travaux effectués dans le cadre des contrats 64/61, 65/62, 103/63, 216/64 et 401/65.

Nous remercions le Directeur Général de la D.R.M.E. et le Pharmacien-Colonel Préceptis, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail.

INTRODUCTION

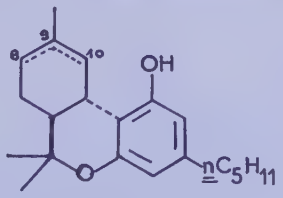
L'activité psychotomimétique de la résine extraite des somités florifères de la plante femelle du chanvre indien, Cannabis sativa L. var. indica, est connue depuis fort longtemps. Le hachich est encore sous ses diverses formes et sous les noms de hachich, marihuana, bhang, kif, l'un des stupéfiants les plus largement répandus. Ces propriétés ont suscité un ensemble considérable de travaux de recherche visant tant à isoler et caractériser les constituants du produit naturel, et à en effectuer la synthèse, qu'à en réaliser des analogues synthétiques.

Parmi les drogues psychotropes, et dans le groupe des psychodysleptiques, le chanvre indien occupe une place à part. Contrairement à la plupart des hallucinogènes, dont les plus connus sont le mescaline, principe actif du Peyotl, le lysergamide voisin des alcaloïdes de l'ergot de seigle, la psilocybine, isolée des "champignons mexicains" les substances extraites de cette plante ne se rattachent pas aux dérivés de l'indole. Elles possèdent un squelette dibenzo-pyrannique formé d'un reste monoterpénique à différents stades d'oxydation et de cyclisation, et d'un reste phénolique constant, l'olivétol 1 (ou son précurseur biogénétique l'acide olivétique 2). Parmi les constituants de la résine de Cannabis isolés jusqu'à présent, seuls les tétrahydrocannabinols 3 et 4 sont doués d'activité psychotomimétique.



1 R = H

2 R = CO_2H



TETRAHYDROCANNABINOL

3 Δ 8(9)

4 Δ 9(10)

Si l'on considère l'évolution historique du problème du hachich, sous ses deux aspects, isolement du "principe actif" et recherche d'équivalents synthétiques du pouvoir hallucinogène, on constate qu'il a été abordé en trois étapes séparées par de longues périodes de latence. Les travaux des précurseurs sont antérieurs au début de ce siècle. Une deuxième étape commence avec CAHN en 1930. Elle est marquée par des travaux de chimie classique importants, dus principalement à TODD en Grande Bretagne et ADAMS aux U.S.A. : isolement de plusieurs constituants de la résine de Cannabis, détermination de leurs structures et synthèse d'un grand nombre d'analogues ; certain de ceux-ci s'étant révélés très actifs, ce dernier aspect a peu à peu mobilisé l'attention des groupes de recherche au détriment, semble-t-il de l'analyse structurale. Il fallut attendre près de vingt ans pour que, simultanément, plusieurs équipes reprennent l'étude des constituants du hachich avec la panoplie des techniques de séparation chromatographiques et des méthodes physiques d'analyse structurale, et s'attachent à obtenir enfin des analogues des tétrahydrocannabinols bien caractérisés.

Le travail que nous présentons dans le cadre de cette thèse est lié au second de ces objectifs. Parmi les analogues synthétiques des tétrahydrocannabinols, la série homologue du Δ 6A(10A) tétrahydrocannabinol 7 a été particulièrement étudiée.

5 6 7 R = $n C_5H_{11}$

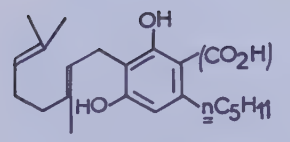
La synthèse de ce produit hétérocyclique peut se faire en une étape par condensation acide de la pulégone 5 avec un résorcinol substitué en 5, 6. Le produit obtenu n'est cependant pas homogène ; la présence d'une forte proportion d'isomères inactifs accompagnant l'analogue attendu des tétrahydrocannabinols a été remarquée par

ADAMS et TODD, qui ont exploité cette réaction à des fins d'études pharmacologique, sans chercher à faire une analyse complète du mélange réactionnel.

Une nouvelle étude de cette réaction, au mécanisme mal connu paraissait nécessaire et c'est dans ce but que nous avons étudié, à titre de modèle, la condensation de la pulégone 5 et de l'orcinol (6 R=CH_3). Les produits à squelettes xanthéniques que nous avons isolés, nous ont amené à réaliser plusieurs condensations de la pulégone et de résorcinols par voie thermique, analogues aux synthèses maintenant classiques des chromones, mises au point par MENTZER et ses collaborateurs. Enfin, l'obtention d'une série homogène de produits simples à squelette dibenzopyranniques et xanthéniques nous a permis d'aborder d'un point de vue plus général l'application de la résonance magnétique nucléaire à la détermination de la structure de ces hétérocycles.

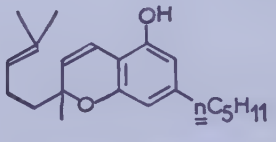
Avant d'introduire la partie proprement expérimentale de notre travail, il nous parait nécessaire de résumer l'état actuel des recherches sur les constituants du hachich. En effet, nous avons utilisé des techniques de séparation et des méthodes d'analyse structurale voisines de celles qui ont été utilisées dans le cadre des études analytiques, et nous nous référons à plusieurs reprises dans la suite du texte à ces travaux effectués dans une série homologue de la nôtre et à bien des égards comparable. Nous ferons de même pour les analogues synthétique des tétrahydrocannabinols en développant plus particulièrement l'étude de la relation entre activité pharmacologique et constitution chimique dans la série du $\Delta^{6A(10A)}$ tétrahydrocannabinol 7.

RELATIONS BIOGENETIQUES entre LES CONSTITUANTS DE CANNABIS

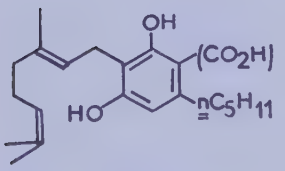


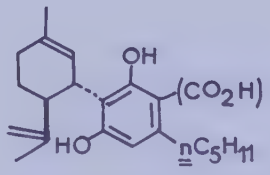
CANNA BIGEROL 11

(ac.Cannabigérolique)

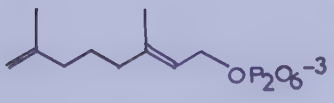


CANNABICHROMENE 15

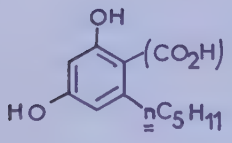




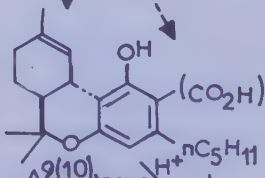
CANNABIDIOL 9 (ac.Cannabidiolique)



+



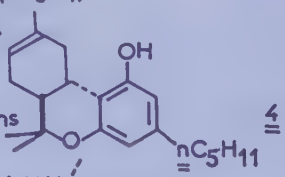
OLIVETOL 1



3

$\Delta^{9(10)}$ trans H^+

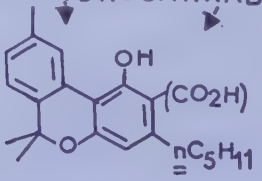
(ac.Tétrahydrocannabinolique)



$\Delta^{8(9)}$ trans

4

TETRAHYDROCANNABINOLS



CANNABINOL 8

(ac.Cannabinolique)

ETAT DES RECHERCHES SUR LES CONSTITUANTS DU HACHICH

Depuis les travaux parallèles des groupes de TODD en Grande Bretagne et d'ADAMS, aux Etats Unis, on connaissait trois constituants de la résine de Cannabis* : le Cannabinol 8, le seul dont la structure était certaine dès cette époque (5) et la synthèse effectuée (6) ; le cannabidiol 9 et les tétrahydrocannabinols 3 et 4, dont les structures n'étaient connues qu'à la position de la double liaison dans le cycle A et à la stéréochimie près (7,8). Une ambigüité subsistait sur le nombre des tétrahydrocannabinols isomères, naturels ou obtenus par cyclisation acide du Cannabidiol (9).

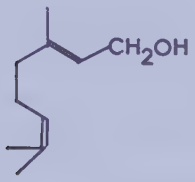
En 1955, l'acide Cannabidiolique 10 était isolé par KREJČÍ, à partir de Cannabis non indica (10) et indépendamment en 1958 par SCHULTZ **(4). Depuis la publication, en 1963, de la structure du Cannabidiol (11) et de l'acide cannabidiolique (12) par MECHOULAM et SHVO, les progrès ont été rapides ; l'isolement et la détermination de la structure, voire la synthèse, vont désormais de pair. Le groupe israëlien a isolé un constituant d'un type nouveau le Cannabigérol 11 qu'ils ont synthétisé par condensation thermique de l'olivétol 1 et du géraniol 12 (13). Ils ont donné la première structure d'un constituant actif du hachich, le (-) $\Delta^{9(10)}$ trans tétrahydrocannabinol 4 qu'ils ont obtenu également par isomérisation acide du cannabidiol (14). Dans les fractions acides de la résine, ils ont isolé les acides cannabigéroliques 13, cannabidiolique 10, déjà connu, et cannabinolique 14 maillons manquants des schémas biogénétiques (15). La synthèse du Cannabidiol racémique, par condensation du citral 21 et du dérivé lithié du diméthyl éther de l'olivétol 1 leur a permis de réaliser la première synthèse totale du(±) $\Delta^{9(10)}$ trans tétrahydrocannabinol qu'ils ont d'ailleurs obtenu avec un faible rendement (16). En même temps que KORTE, ils ont isolé

---

* Pour les travaux antérieurs aux années 40, voir références (1,2,3,4)

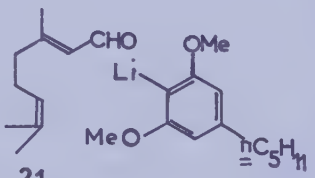
** Il est possible que ces auteurs aient isolé des substances isomères (4).

et décrit le Cannabichromène, 15, seul constituant du hachich qui possède ce squelette (17)*. Enfin, ils ont expliqué l'isomérisation acide du Cannabidiol 9 qui donne, suivant les conditions le (-)$\Delta^{9(10)}$ trans tétrahydrocannabinol ou un mélange du (-) $\Delta^{8(9)}$ trans tétrahydrocannabinol 3 et d'un artéfact, les deux isomères de l'étoxy-9 hexa hydrocannabinol 16 (18)



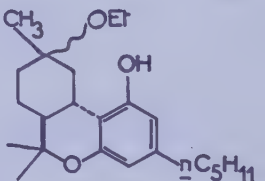
12

GERANIOL



21

CITRAL



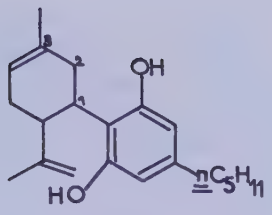
16

Le groupe de KORTE, utilisant simultanément différentes techniques chromatographiques et surtout l'extraction à contre courant a isolé du chanvre commun, Cannabis sativa L.var.non indica le cannabidiol et un tétrahydrocannabinol (19). Ils ont isolé à partir de différents extraits le Cannabichromène sous forme cristallisée (20) dont ils ont déterminé la structure (21), le $\Delta^{10(10A)}$ tétrahydrocannabinol identique à un produit obtenu par voie synthétique (20,22) et l'acide tétrahydrocannabinolique 18 dont ils ont également donné la structure (23). Ils ont réalisé un travail considérable sur le plan de l'analyse quantitative des extraits de Cannabis par chromatographie sur papier (24) sur couche mince (20,25) et par chromatographie gazeuse (26). Ils ont présenté une synthèse totale du Δ^{3}Cannabidiol 19 (27) et de son isomère naturel le Δ^{2}Cannabidiol 9 (28) ; dans les deux cas le produit de départ est la diméthoxy-2,6 pentyl-4 benzalacétone 20. Le cycle menthadiénique est construit par une élégante combinaison de réactions de Wittig et de condensations diéniques.

---

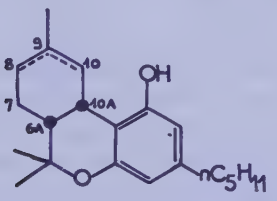
* Le Cannabichromène aurait par ailleurs provoqué une ataxie chez le chien.

20

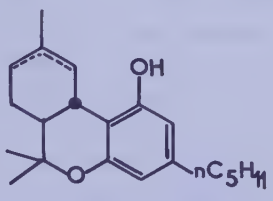


19

Aux Etats Unis, le (—) $\Delta^{8(9)}$trans tétrahydrocannabinol 3 a été isolé pour la première fois en 1966, par chromatographie de partage, par MOSHER et al. qui ont montré qu'il ne s'agit pas d'un artéfact, mais qu'il est présent dans la plante à raison de 10 % du mélange des tétrahydrocannabinols (29). TAYLOR et al. ont décrit la synthèse de ce produit en une étape à partir du citral 21 et de l'olivétol 1 : la condensation, conduite en présence de trifluorure de bore fournit en outre, selon les conditions le(±) $\Delta^{8(9)}$cis 22 ou le (±) $\Delta^{9(10)}$cis tétrahydrocannabinol 23 ; ils ont noté qu'en milieu acide la double liaison s'isomérise en position $\Delta^{9(10)}$ dans les deux séries cis et trans, et que cette isomérie est réalisée thermiquement dans le cas des dérivés trans.

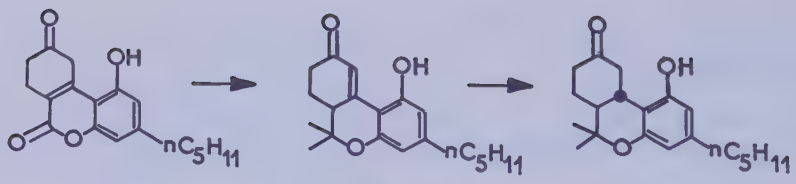


22 $\Delta^{8(9)}$ 23 $\Delta^{9(10)}$



3 $\Delta^{8(9)}$ 4 $\Delta^{9(10)}$

Un troisième groupe américain FAHRENHOLTZ, LURIE et KIERSTEAD a décrit brièvement une synthèse totale rationnelle des (±)$\Delta^{8(9)}$et (±)$\Delta^{9(10)}$trans tétrahydrocannabinols 3 et 4. Dans l'étape clef, la coumarine intermédiaire 24 traitée par l'iodure de méthyle magnésium après protection de la cétone en 9 conduit à la diénone 25 qui par une réduction de Birch fournit la cétone tricyclique trans 26 (31).



24 25 26

Tous les travaux récents sont justifiés par l'analyse des spectres de R.M.N. ; des travaux de spectrométrie de masse détaillés ont été publiés (32,33). Une nouvelle étude de l'huile essentielle a été faite (35). Une très récente mise au point de KORTE (I33) traite de l'origine, de l'activité et la synthèse des constituants du hachich.

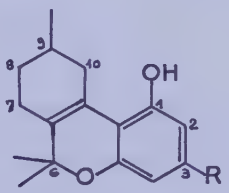
(132)

ANALOGUES SYNTHETIQUES DES TETRAHYDROCANNABINOLS

Bien avant que la structure complète des tétrahydrocannabinols naturels 3 et 4 ne soit connue, on a cherché, par des modifications systématiquement apportées au squelette du cannabinol, à obtenir par synthèse des composés dans lesquels l'activité pharmacologique serait maintenue ou même renforcée ; d'autres analogues n'ont été préparés qu'à titre de modèle. Une centaine environ sont décrits dans la littérature ; la plupart se rattachent à la série du $\Delta^{10(10A)}$ tétrahydrocannabinol 7, premier analogue synthétique connu (36). Un tel ensemble de travaux peut être envisagé selon deux perspectives : celle de la pharmacochimie structurale, qui est l'étude de la relation entre activité pharmacologique et structure chimique, et celle des méthodes synthétiques d'obtention du système. Nous envisagerons successivement l'une et l'autre.

Dans l'approche pharmacodynamique de cette série on rencontre plusieurs difficultés. D'abord, la série est encore relativement restreinte, alors qu'on connait, par exemple, deux à trois mille analogues de la morphine, en se limitant encore à ceux dont le sque-

lette est relativement peu modifié. D'autre part, les critères d'évaluation de l'activité de ces substances ne sont pas nécessairement comparables* , ni forcément une mesure de l'activité hallucinogène chez l'homme. Enfin, l'intérêt de la série est diminué du fait que beaucoup d'entre elles n'ont été obtenues qu'à l'état d'huiles sans doute hétérogènes. Ce n'est que récemment, en effet que KORTE a pu isoler plusieurs isomères cristallisés à partir du "tétrahydrocannabinol synthétique" d'Adams, 7, qui avait été choisi comme étalon d'activité 1 (20,22,26). Malgré ces réserves, les conclusions de LOEWE qui, collaborant avec ADAMS, a mis au point le test d'ataxie chez le chien, restent en grande partie valable (38). L'échelle d'activité qu'il a déterminée montre un certain parallélisme avec l'activité hallucinogène chez l'homme**. Le $\Delta^{9(10)}$ tétrahydrocannabinol est actif dans ce test (14). Le tétrahydrocannabinol 7 perd toute activité par déshydrogénation (cannabinol) mais conserve une activité réduite par hydrogénation (40). La forme lévogyre est 4 à 5 fois plus active que la forme dextrogyre (41), tous les analogues ont été préparés sous forme racémique (hormis les produits de condensation de la pulégone qui sont dextrogyres)



7 R = nC_5H_{11}

A partir du squelette du tétrahydrocannabinol 7 (R=nC_5H_{11}) deux types de modifications ont été tentées auxquelles correspondent la plupart des analogues synthétiques existants. La modification de la partie terpénique de la molécule, en conservant le reste olivétique,

---

* Ce problème de la non standardisation est commun à toutes les méthodes pharmacologiques d'essai sur l'animal ; il semble que de plus les analogues des tétrahydrocannabinols ne répondent pas aux critères s'appliquant aux autres psychodysleptiques (37)

** Ce n'est pas le cas du test de disparition du reflexe cornéen chez le lapin (GAYER) utilisé par le groupe de TODD, qui parait peu reproductible (38,39).

conduit à des analogues dont l'activité est réduite au dizième environ (41 à 44) ; le remplacement des méthyles en 6 par des groupes plus volumineux a également pour effet de diminuer fortement l'activité (41, 45). La modification de la chaine aliphatique en 3 a donné les résultats les plus intéressants, et une cinquantaine de produits de ce type ont été synthétisés (40,43,46 à 50). Nous avons représenté schématiquement dans le Tableau 1 les résultats relatifs aux séries homologues normales et ramifiées.

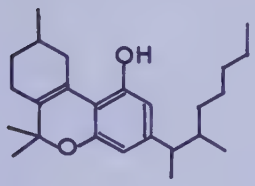
TABLEAU O - B

Activité des Tétrahydrocannabinols synthétiques.

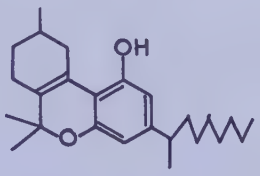
n	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chaine normale	+		+	+	1	++	++	+	-
Méthyl-1'				++	++	++	+++	+++ 28	++
Diméthyl-1',2'				++		+++	++++ 27	+++	
Diméthyl-1 ,1'				++			+++		

\+ = activité de 0,1 à 1
++ = activité de 1 à 10
+++ = activité de 10 à 100
++++ = activité > 100

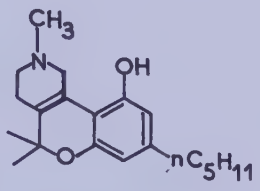
Le "diméthyl heptyl pyranne" 27 (DMHP) est l'analogue le plus actif qui ait été préparé (49) ; sa pharmacologie, ainsi que celle du "méthyl-octyl pyranne" 28 (M.O.P.) sont étudiées par comparaison avec celle d'autres drogues psychotropes (51 à 54). La configuration des chaines en 3 n'a pas été déterminée. La présence d'une activité n'est toutefois pas liée à la position 3, une série hydroxylée en 3 et alcoylée en 2 a montré des activités comparables (50). Une certaine activité persiste dans la série d'accès plus facile, des éthers en 3 du dihydroxy-1,3 tétrahydrocannabinol (7 R=OH) (55). Deux analogues du tétrahydrocannabinol 7 dans lesquels le cycle A est une N-méthyl pipéridine ont été préparés (56,57) ; l'analogue vrai 29 présente une activité pharmacologique en tout point comparable à celle des tétrahydrocannabinols naturels (57).



27 "DMHP"

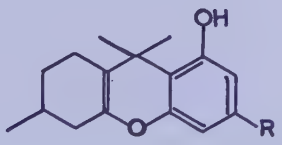


28 "MOP"



29

L'activité des produits de condensation de la pulégone 5 et des résorcinols substitués 6 est comparable à celle des tétrahydrocannabinols 7 correspondants, malgré leur hétérogénéité (4o,47). Il est probable que des analogues chroméniques du type 30 sont également hallucinogènes(38).



30

Sur le plan plus général de l'élaboration des nouvelles méthodes de synthèse, les résultats sont moins nombreux. La préparation de résorcinols substitués en 3 par des chaines alcoylées complexes a été développée par ADAMS (47,49), ainsi que l'étude de la condensation diénique en série cinnamique (58,59), qui initiait un nouveau mode d'obtention du squelette des tétrahydrocannabinols. TAYLOR en 1960 a préparé, par une extension de cette méthode, les premiers analogues du tétrahydrocannabinol qui aient une double liaison en 9 - 10 et une stéréochimie définie (8). Enfin, depuis 1960, le groupe de KORTE a entrepris l'analyse systématique des mélanges d'isomères préparés synthétiquement (19,20,22).

==========

P R E M I E R E P A R T I E

CONDENSATION DE LA PULEGONE ET DE L' ORCINOL EN PRESENCE D' OXYCHLORURE DE PHOSPHORE.

CHAPITRE I

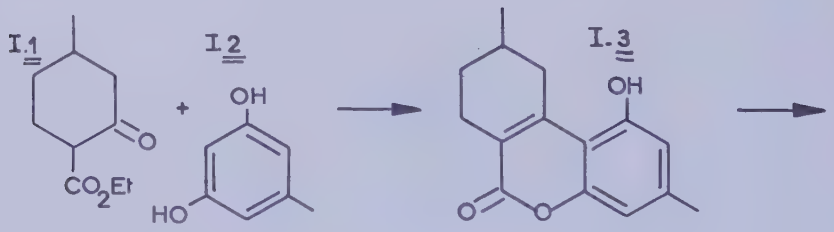
GENERALITES

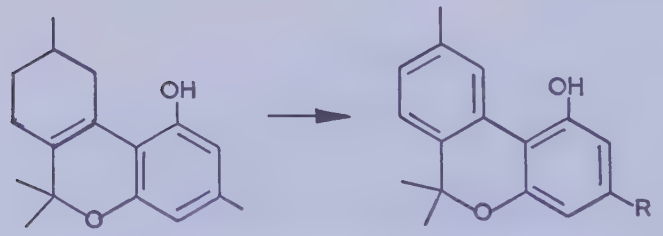
1 - Synthèse de R.ADAMS et A.TODD

Les dérivés n-pentylés, caractéristiques de la résine de Cannabis sont difficilement purifiables et cristallisables. L'étude de leur synthèse était donc aléatoire, d'autant plus que les moyens disponibles il y a vingt ans pour le contrôle de la pureté et de l'identité des produits étaient assez rudimentaires. Les deux groupes d'ADAMS et de TODD, ont donc étayé leurs tentatives synthétiques par une étude des analogues plus simples dans lesquels cette chaine n-pentylée est remplacée par un simple groupe méthyle.

La condensation selon VON PECHMANN, du méthyl-4 cyclohexanone-2 carboxylate d'éthyle I-1 avec l'orcinol I-2, suivie de la méthylation de la benzopyrone intermédiaire I-3 a conduit ADAMS et TODD au produit I-4 sous forme racémique cristallisée (6,36). La forme dextrogyre a été synthétisée par TODD (60), qui a également déshydrogéné le produit I-4 en analogue I-5 du cannabinol. Le produit I-4 a d'autre part été obtenu par condensation directe de la pulégone I-6 et de l'orcinol, sous l'action d'acide formique (Todd,60) ou d'oxychlorure de phosphore,(Adams,61). Dans tous les cas, un mélange complexe d'isomères a été obtenu, dont la composition correspondait à celle du produit I-4. Ce mélange a été directement utilisé par Adams pour les essais pharmacologiques. Todd arrivait à en isoler, après déshydrogénation, le dérivé I-5 sous forme de son p-nitroben-

zoate. L'acétate du phénol I-4 était enfin également isolé à l'état cristallisé (environ 20 % du mélange).



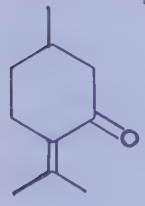


I.4

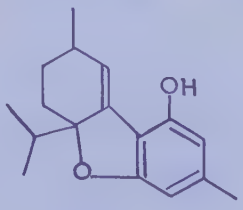
I. 5 R=CH_3

Cannabinol R=nC_5H_{11}

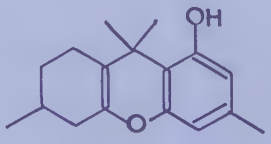
La nature du reste du produit (80 % environ) restait conjecturale. Todd supposait qu'il s'agissait d'isomères dans lesquels la double liaison n'était pas conjuguée (ce qui pouvait expliquer la faible intensité d'absorption en UV, mais pas le faible rendement de la deshydrogénation). Pour Adams, selon un mécanisme qui n'obéit pas à des critères connus aujourd'hui comme valables, le mélange pouvait contenir des dérivés du dibenzofuranne tels que I-7, ou du xanthène, tels que I-8.



I. 6



I. 7



I-8

Todd a également évoqué la possibilité que le mélange réactionnel contienne de tels dérivés xanthéniques, sur la base d'un

mécanisme biogénétique faisant intervenir un menthatriène (2). Ce mécanisme ne peut évidemment plus tenir devant l'isolement du Cannabigérol (cf. p. 5).

A part le produit I-4, aucune substance définie n'a été isolée dans la condensation pulégone-orcinol.

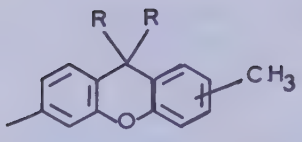
Nous avons repris l'étude de cette condensation, dans l'espoir de pouvoir rendre compte d'une proportion plus importante des produits. Comme nous le verrons, cet espoir a été réalisé partiellement. Nous avons en effet isolé et caractérisé cinq produits de la réaction, représentant environ 50 % du mélange, qui est extrèmement complexe. Evidemment, cette complexité s'étend certainement aux mélanges obtenus dans la condensation de la pulégone et de l'olivétol, qui a conduit Adams et Todd aux "vrais" analogues des tétrahydrocannabinols.

2- Méthodes analytiques

Nous décrivons tout d'abord rapidement les méthodes analytiques que nous avons utilisées dans l'étude des produits de condensation pulégone-orcinol.

- Séparations :

Les séparations chromatographiques, que n'avaient pu utiliser Adams et Todd, ont été largement appliquées dans notre travail. La chromatographie sur colonne de silice ne permet que des séparations partielles, malgré plusieurs chromatographies successives. Elle a été complétée par la chromatographie préparative sur plaque, au besoin avec plusieurs développements consécutifs avec le même éluant. Dans le cas des produits complètement aromatisés, nous avons utilisé la méthode de FRANCK-NEUMANN et JÖSSANG (62) de chromatographie sur couche mince de silice imprégnée de trinitrobenzène. Cette méthode permet par exemple aisément la séparation des diméthyl-et tétraméthyl-xanthènes I-9 et I-10.



I.9 R = H

I.10 R = Me

Nous l'avons étendue à l'échelle préparative, en recueillant les zones colorées en les extrayant par suspension dans un mélange, éther de pétrole-éther 9:1, et en filtrant cette solution sur une courte colonne d'alumine, qui fixe fortement le trinitrobenzène.

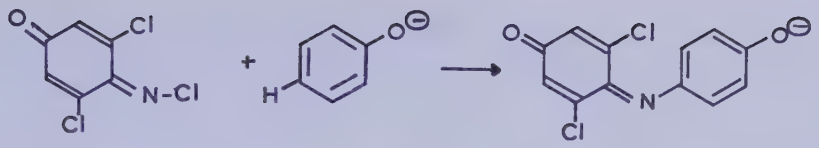
- Identifications :

Les opérations de contrôle ont été réalisées essentiellement par chromatographie en couche mince (Rf., coloration et fluorescence après aspersion à l'acide sulfurique), éventuellement par "chromatographie fonctionnelle" (en "réalisant des modifications fonctionnelles directement sur les quelques microgrammes de produit servant à la préparation de la chromatoplaque" (63)) : l'acétylation pyridinée, la méthylation au diazométhane, la nitration, ont pu lever des indéterminations quant à l'identification de deux substances de polarité voisine.

La chromatographie en phase gazeuse a enfin été utilisée pour les analyses, après transformation des phénols en éthers de méthyle ou mieux de triméthyl-silyle. On sait que ces derniers dérivés sont caractérisés par une grande volatilité, qui a été mise à profit pour l'analyse des sucres (64), des flavonoïdes (65), et récemment des extraits de Cannabis (26). Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à rendre précise l'évaluation, d'après les courbes de chromatographie gazeuse, des teneurs des différents isomères : ceci vient en particulier de ce que les pics sont incomplètement séparés.

Réaction colorée :

Nous avons vérifié sur un grand nombre d'exemples la généralité de la réaction donnée par la N-chloro dichloro-2,6 quinone-imine I-11 avec les phénols possédant une position libre en para,



I.11 I.12

et non substitués en ortho par un groupe électroattracteur. En milieu basique, on obtient une coloration bleue d'indophénol (66,6). Cette réaction est positive avec le cannabinol, les tétrahydrocannabinols et le cannabidiol (ce dernier donnant, comme d'autres polyphénols, une coloration violette).

****

CHAPITRE II

LA CONDENSATION PULEGONE-ORCINOL

Nous avons conduit la condensation pulégone-orcinol dans les conditions préconisées par Adams, avec 0,33 équivalent d'oxychlorure de phosphore pour un équivalent de chacun des deux réactifs (61). le produit brut de la réaction est une huile épaisse, foncée, à l'odeur agréable. La complexité du produit brut est évidente en chromatographie en couche mince, et la chromatographie gazeuse montre l'existence d'au moins cinq produits très voisins, dans la fraction principale.

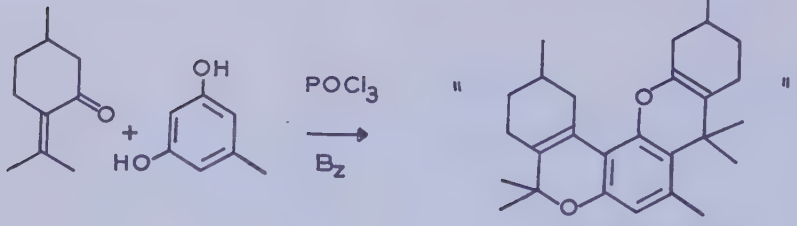
Par chromatographie répétée sur silice (voir partie expérimentale), nous avons isolé sept produits, à six desquels nous avons attribué les formules I-13, I-4, I-8, I-14, I-15 et I-16, dans l'ordre de polarité croissante. Le septième composé n'a pas été identifié. De ces composés, seul I-4 était déjà connu ; obtenu primitivement à l'état d'huile , il a cristallisé spontanément au bout d'un an. Ses constantes (F, $(\alpha)_D$, UV) sont identiques à celles du produit dextrogyre synthétisé par Todd (60) par la voie indiquée p.I6 *, à partir du méthyl cyclohexanone carboxylate d'éthyle I-1.

---

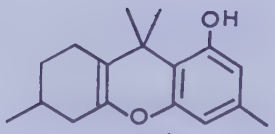
* Dans la réaction de condensation pulégone-orcinol, catalysée par l'acide formique, Todd avait isolé le même produit, mais racémisé partiellement.

PLANCHE I-A

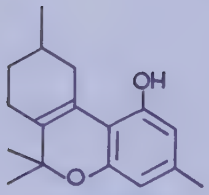
Condensation de la PULEGONE et de l'ORCINOL



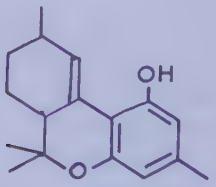
I-13 (2 à 3 %)



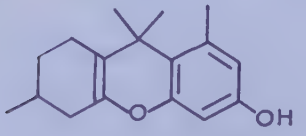
I-8 (15%)



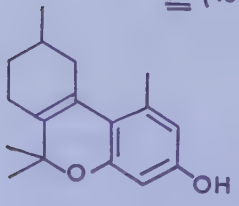
I-4 (25%)



I-14 (3 à 4%)



I-15 (10%)



I-16 (2 à 3%)

Nous avons préparé les acétates de ces divers produits, qui sont dans quelques cas plus aisément purifiables. Par contre, nous n'avons pas obtenu de séparation plus aisée avec les benzoates ou les p-nitrobenzoates.

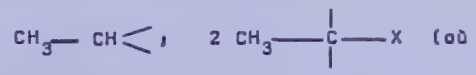
Il est très difficile d'établir un bilan de la réaction, la séparation préparative des divers produits étant accompagnée de pertes importantes dans les fractions intermédiaires, et l'analyse par chromatographie gazeuse étant imprécise par suite du recouvrement des pics. Les proportions indiquées entre parenthèses sous les formules I-4, 8 et I-13 à I-16 sont donc très approximatives.

1 - Structure des produits isolés

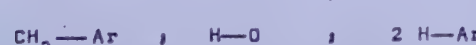
Le produit I-4 était connu ; nous l'avons synthétisé sous forme racémique par la méthode à la benzopyrone. L'identité formelle des deux produits a été vérifiée par comparaison de leurs spectres IR, UV, RMN et de leurs spectres de masse. L'établissement de la structure des autres produits isolés a été réalisé par étapes. Nous avons pu déduire, à partir de leurs propriétés physiques, des structures probables qui ont été ensuite démontrées par corrélation avec des produits synthétiques.

La formule du produit I-13 sera discutée séparément ; celles des isomères obtenus présentent des éléments structuraux communs, qui conduisent à de grandes analogies spectrales.

EN RMN, en particulier, les cinq isomères montrent les signaux dus aux éléments structuraux suivants :



$CH_3-CH<$; $2\ CH_3-\overset{|}{\underset{|}{C}}-X$ (où X est O ou Ar)

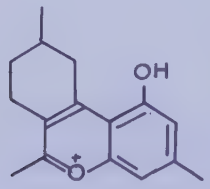


CH_3-Ar ; $H-O$; $2\ H-Ar$ méta*

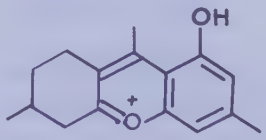
* formellement deux doublet J=2-3 Hz. Les signaux sont semblables à ceux qui existent dans les tétrahydrocannabinols . Le couplage méta AB n'est bien résolu que dans le cas du produit I-15. L'isomère I-16 ne montre au contraire qu'un singulet fin.

On remarque cependant, que l'effet de non-équivalence des méthyles géminés - sur lequel nous reviendrons ultérieurement - est beaucoup plus important dans les spectres des produits analogues au tétrahydrocannabinols que dans ceux des produits chromémiques. Le déblindage des méthyles aromatiques dans les produits I-15 et I-16 soumis à des interactions non liées avec le gem diméthyle dans le cas de I-15, et le cycle A dans celui de I-16, traduit une autre différence structurale.*

Dans les spectres de masse des isomères I-4,-8,-15 et -16, le pic de base est toujours à M-15 ; il correspond à la perte d'un méthyle. Comme on peut le prévoir, par suite de la stabilité des ions benzopyrylium ainsi formés (p ex I-19 ou I-20), dans les isomères I-4, - 8, - 15 et -16,ce pic de base est très intense.



I-19

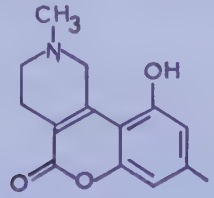


I.20

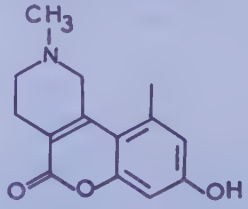
Dans l'isomère I-14, son intensité relative est beaucoup moins grande ; la stabilisation ne pouvant être assurée dans ce cas par les mêmes facteurs, d'autres fragments deviennent relativement importants.

---

* effet observé par PARS dans le cas des coumarines isomères I-17 et 18 (57)



I-17



I-18

Les spectres UV permettent en revanche une distinction en deux classes : l'absorption intense, observée avec les produits conjugués I-14 et I-16, est comparable à celle du produit de référence I-4, tandis que les spectres des produits I-8 et I-15 plus voisins se rapprochent de celui du triméthyl-2,4,4 chromène I-21*.

On notera aussi que les trois produits I-4, 14 et 16 présentent des rotations spécifiques beaucoup plus élevées que celles des deux produits chroméniques I- 8 et 15.

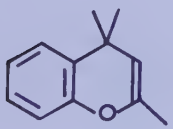
En infra-rouge, la dichotomie précédente se confirme : les deux produits chroméniques présentent à 1704 et 1712 cm^{-1} respectivement, une bande ν(C=C), comparable à celle du triméthyl-2,4,4 chromène I-21*, et absente dans les spectres des autres produits. Une classification différente est obtenue sur la base de la réaction colorée à la N-chloro, dichloro-2,6 quinone imine (voir p.I8), qui est positive (et indique une position libre en para de l'hydroxyle) avec les produits I-4, 8 et 14 , négative pour les deux autres qui sont aussi les plus polaires.

Les renseignements fragmentaires ainsi résumés permettent d'attribuer de façon univoque les structures indiquées, si l'on admet l'absence de transpositions.

Structure du produit I-13

La condensation de deux molécules de pulégone I-6 pour une d'orcinol I-2 fournit le produit I-13 comme l'indique son analyse et l'ion moléculaire dans son spectre de masse.

En RMN, il montre les éléments structuraux suivants :



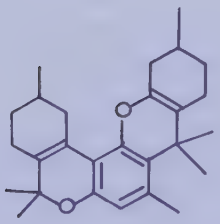
I.21

λ max 242 (4820), 277,5 (1670), 285 (1500)

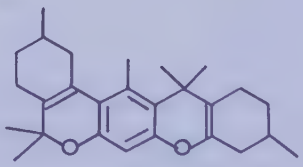
IR : ν(c=c) 1696cm^{-1} (67)

2 CH_3—CH< ; 4 CH_3—C(—X)— (où X est O ou Ar), dont deux sont équivalents deux résonnant à champ plus élevé ; CH_3—Ar ; 1 H—Ar

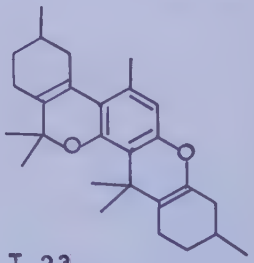
Il présente en infra rouge une bande ν (C=C) à 1715cm^{-1} attribuable à la présence d'un arrangement chroménique, mais l'absorption UV, intense, est celle du chromophore des produits conjugués du type I-4. Sa rotation spécifique est élevée, même si l'on considère qu'il y a deux centres asymétriques dans la molécule. Les seules structures possibles pour ce produit sont donc les arrangements dissymétriques I-13 , 22 , 23



I-13



I-22



I-23

Structure du produit I-14

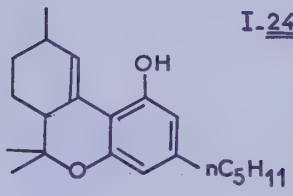
Une corrélation chimique simple a été réalisée entre le produit I-14 et le produit de référence isomère I-4. En effet, la double liaison trisubstituée de I-14 s'isomérise aisément en présence d'acide formique pour donner le produit I-4 ; l'isomérisation est suffisamment rapide pour que dans l'acide formique on ne puisse enregistrer que le spectre de RMN de ce dernier produit *.

La désydrogénation du produit I-14 par le palladium sur charbon fournit en outre qualitativement les mêmes produits que celle du produit I-4.

* voir page suivante.

*

Korte a isolé récemment un isomère des tétrahydrocannabinols auquel il attribue I-24 (22). Son spectre de RMN est identique à celui du produit I-14, ainsi que son spectre de masse (33) à la chaine pentylée près. Le spectre IR de ce produit montre une liaison H-π dont l'intensité, mesurée par la différence des fréquences d'absorption OH libre et lié ($\Delta\nu$ = 65cm^{-1}), est plus grande que celle qu'on observe ordinairement pour les o-vinyl phénols (68), et comparable à celle que montre le produit I-14 ($\Delta\nu$ =61cm^{-1})



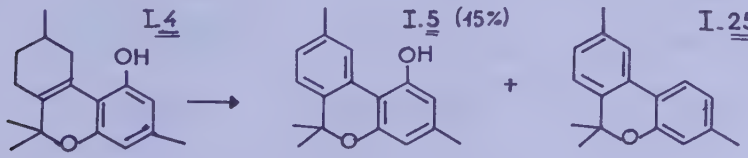
I-24

2 - Etude des produits de déshydrogénation et corrélations

Les preuves définitives de la structure des isomères I- 8, 15 et 16 ont été obtenues par l'examen de leurs produits de déshydrogénation par le Palladium sur charbon dans les conditions de Todd (69).

Squelettes dibenzopyranniques, produits I-4 et 16

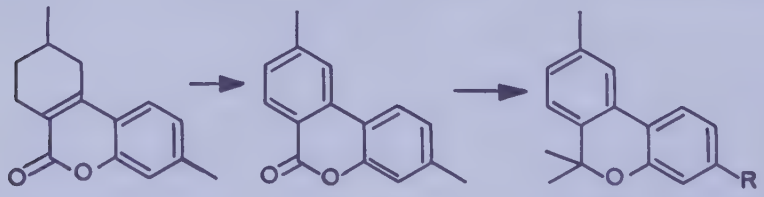
La déshydrogénation du produit I-4 par le Palladium sur charbon à température élevée n'est pas univoque. L'analogue I-5 du cannabinol (Todd p.I6) a bien été obtenu, et les constantes physiques du produit isolé (UV, p-nitrobenzoate), sont conformes à la littérature, mais le produit le plus abondant est le dibenzopyranne I-25 *.(* voir page suivante).



* L'élimination d'un hydroxyle au cours de la déshydrogénation de phénols est connue. Son importance croit avec la température, mais elle dépend également de la nature du substrat (70) (71).

Dans le xylène à reflux, la déshydrogénation est incomplète et le mélange difficile à séparer.

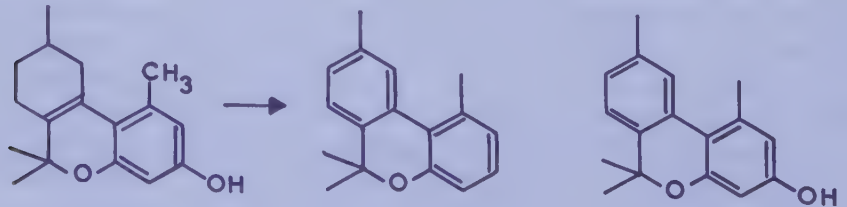
Nous avons effectué la synthèse du dibenzopyranne I-25, qui n'était pas connu, mais dont l'homologue en série n-pentylée I-26 avait été préparé ainsi que la coumarine I-27 (72). La déshydrogénation de la coumarine I-27 sur soufre ou sur charbon palladié



I-27 I-28 I-25 R = CH_3 I-26 R = nC_5H_{11}

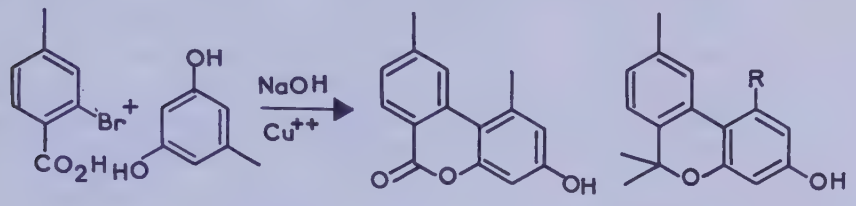
fournit la dibenzopyrone I-28 et par méthylation le dibenzopyranne I-25. Le produit ainsi préparé est identique à celui qu'on obtient au cours de la deshydrogénation du produit I-4. (F mélange, IR, UV).

La deshydrogénation du produit I-16 apparait comme plus complexe par chromatographie en couche mince. Le produit I-29 analogue au dibenzopyranne I-25 a été isolé. Le dibenzopyranne I-30 a été synthétisé comme produit de référence, ce qui a permis de l'identifier et de l'isoler en petite quantité parmi les produits de la déshydrogénation de I-16.



I.16 I.29 (15%) I.30

La synthèse du produit I-30 dont l'homologue n-pentylé I-31 avait également été préparé ainsi que la dibenzopyrone I-32 (73), ne présente aucune difficulté sur le plan préparatif. L'acide bromotoluique I-33 est condensé avec l'orcinol I-2 en présence de soude et de sels cuivriques. La méthylation donne le produit I-30.



I.33 I.2 I.32

I.30 R = CH_3

I.31 R = nC_5H_{11}

L'orientation du méthyle est prouvée par une réaction négative à la N-chlorodichloro-2β quinone - imine, et par la comparaison des spectres UV du produit préparé et du produit I-31*.

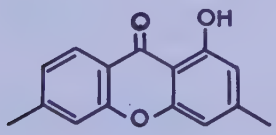
La structure du produit I-29 sera confirmée par l'étude spectroscopique (cf. p.31).

Squelettes xanthéniques :

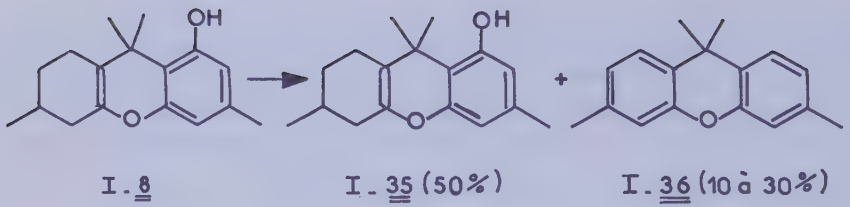
Dans la deshydrogénation des produits I-8 et 15, les produits I-35, 36, 37 et 38 ont été isolés par chromatographie en couche mince dans les proportions très approximatives indiquées.

---

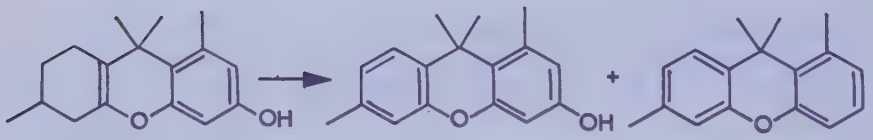
* D'un point de vue théorique, on peut s'attendre à obtenir aussi bien l'autre orientation que la condensation en xanthone (p. ex I-34) Nous n'isolons en fait le produit I-32 qu'avec un rendement de 30% et par cristallisation.



I.34



I.8 I.35 (50%) I.36 (10 à 30%)



I.15 I.37 (40%) I.38 (10%)

+ I.35 (15%)

Il est remarquable que l'on obtienne par déshydrogénation du produit I-15 une proportion appréciable du produit I-35 qui ne provient pas d'une impureté du produit de départ.

La preuve indiscutable de la structure chroménique* des produits I-8 et I-15 a été donnée par la synthèse non ambigüe des deux tétraméthylxanthènes I-6 et I-38. Ce travail fera l'objet du chapitre suivant.

L'identification de ces xanthènes aux produits de déshydrogénation correspondants doit être considérée comme le pivot sur lequel repose l'ensemble de ce travail; les critères spectroscopiques que nous avons mis en évidence sont désormais appuyés sur des bases expérimentales.

* Nous avons employé pour plus de commodité les termes de "chroménique" et "dibenzopyrannique" pour distinguer les produits à squelette xanthénique et dibenzo (b,d) pyrannique. On trouvera en appendice la nomenclature exacte des systèmes hétérocycliques rencontrés au cours de ce travail.

** L'identification a été faite par comparaison des spectres IR, UV et de RMN, dans la limite de la précision de ces déterminations, et du Rf en chromatoplaque. Le produit I-36 n'a cristallisé que par addition d'un germe du produit synthétique. (F non abaissé).

Analyse spectroscopique comparative

Quelques vestiges des distinctions que nous avions faites persistent en série déshydrogénée. Les spectres UV des produits analogues I-35 et 37, I-36 et 38 sont comparables à ceux des produits I-8 et -15 ; la réaction à la N-chloro dichloro-2,6 quinone imine est positive avec les produits I-5 et I-35, négative pour I-30 et 37. Cependant, les caractères individuels des squelettes s'accusent, alors que l'ensemble forme un groupe plus homogène. La résonance magnétique nucléaire se prête particulièrement bien à une étude comparative de ces substances (voir chapitre V).

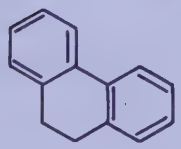
La structure du produit I-29 a été établie par relation au produit I-25. L'analyse de leurs spectres de RMN montre une différence dans le déplacement chimique de l'un des méthyles aromatiques qui pour le produit I-29 est en position angulaire, et dans la région aromatique. Leur parenté est confirmée par l'absorption UV : l'absorption intense à 266 mμ observée dans les deux cas est celle d'un diphényle plan*.

La structure des produits I-35 et 37 n'est infirmée par aucun fait. Nous n'avons pas rencontré les produits de transposition que l'on obtient quand le produit attendu de la déshydrogénation présente un encombrement stérique important (75, 76).

La structure du produit I-5 est confirmée, s'il en était besoin, par comparaison de ses propriétés spectrales avec celles d'un échantillon authentique de cannabinol que nous avons isolé de Cannabis indica.

---

* MISLOW a étudié l'absorption UV de diphényles pontés en relation avec l'angle dièdre des plans des cycles aromatiques ; l'absorption du dihydrophénanthène I-39 montre qu'il n'y a pas de distorsion notable dans ce cas, (74).



λmax 264 mμ
(17200)

I.39

TABLEAU I-B

Constantes physiques des produits de condensation pulégone-orcinol

	Produit I-4	Acétate	Produit I-16	Acétate
F max observé $(\alpha)_D$ max observé	104-105° +161°	101-102,5° +161°	huile +87°	huile +97°
Spectre IR ν (C=C) ν (C=O)	1642	1637 1761	1640	1634 1757 cm^{-1}
Spectre UV λ max(ε)	229(22700) 276(13600)	260(ep) 266(8700) 274(ép) 303(4900)	223 268 301	267(7900) 273(ép) 304(4900) mμ
RMN δ(ppm)				
CH-Me	1,00(d)(3) J=5,5Hz	0,99(d)(3) J=5Hz	1,00(d)(3) J=5Hz	1,02(d)(3) J=6Hz
C(Me)(Me)	1,20(s)(3) 1,40(s)(3)	1,20(s)(3) 1,40(s)(3)	1,16(s)(3) 1,40(s)(3)	1,18(s)(3) 1,39(s)(3)
Ar-Me	2,16(s)(3)	224(s)(6)	2,38(s)(3)	2,42(s)(3)
OCO-Me				2,22(s)(3)
O-H	5,1(sL)(1)		5,27(sL)(1)	
Ar-H	6,13(sL)(1) 6,31(sL)(1)	6,40(sL)(1) 6,55(sL)(1)	6,20(s)(2)	6,45(s)(2)

TABLEAU I-C

Constantes Physiques des produits de condensation pulégone-orcinol

	Produit I-8	Acétate	Produit I-15	Acétate
F max observé	133-134°	77-78°	118-119°	huile
$[\alpha]_D$ max observé	+51°	+38°	+57°	+50°
Spectre IR				
ν(C=C)	1715	1702	1712	1711
ν(C=O)		1757		1757 cm^{-1}
Spectre UV				
λ max(ε)	248(5100) 277(1500) 285(1500)	251(5000) 278(1900) 286(1700)	247(3700) 284(2100) 289(2100)	249(4700) 281(2200) 286(2100) mμ
RMN δ (ppm)				CCl_4
CH-Me	1,01(d)(3) J=5Hz	0,99(d)(3) J=5Hz	1,01(d)(3) J=5Hz	1,00(d)(3) J=5Hz
C(Me)(Me)	1,46(s)(3)	1,38(s)(3)	1,42(s)(3)	1,44(s)(3)
	1,48(s)(3)	1,41(s)(3)	1,44(s)(3)	1,46(s)(3)
Ar-Me	2,14	2,23(s)(3)	2,41(s)(3)	2,45(s)(3)
OCO-Me		2,29(s)(3)		2,16(s)(3)
O-H	4,64(s)(1)		5,20(sL)(1)	
Ar-H	6,12(sL)(1)	6,52(sL)(2)	6,13(d)(1) J=3Hz	6,36(d)(1) J=3Hz
	6,26(sL)(1)		6,27(d)(1) J=3Hz	6,45(d)(1) J=3Hz

TABLEAU I-D

Constantes physiques des produits de condensation pulégone-orcinol

	Produit I-14	Produit I-13	
F max observé	168-169°	135-138°	
$[\alpha]_D$ max observé	+213°	+163°	
Spectre IR ν(O-H)	3597,3534*		
(CCl_4) ν(C=C)		1775 cm^{-1}	
Spectre UV λ max(ε)	229(30000) 266(17500) 295(2300) 304(1700)	222(19400) 243(ép) 256(9200) 284(14000)m	
RMN δ (ppm)			
CH-Me	1,05(d)(3) J=6Hz	1,00(dL)(6) J=5Hz	
C(Me)(Me)	1,11(s)(3) 1,41(s)(3)	1,19(s)(3) 1,39(s)(3) 1,45(s)(6)	
Ar-Me	2,17(s)(3)	2,42(s)(3)	
O-H	5,40(s)(1)		
Ar-H	6,19(s)(1) 6,22(s)(1)	6,40(s)(1)	
C_{10}-H	6,61(dd)(1) J_1=2Hz J_2=5Hz		

Abbréviations utilisées

s = singulet
d = doublet
t = triplet
dd = doublet dédoublé
L = élargi
J = constantes de couplage apparentes
ép.= épaulement

Indications :

voir partie expérimentale

* dilution 0,0022M/l

TABLEAU I-E

Constantes physiques des produits de déshydrogénation

	Produit I-25	Produit I-29	Produit I-36	Produit I-38
F	79-80°	huile	59-61,5°	huile
Spectre IR ν(Ar)	1616, 1587	1605, 1581	1616, 1594, 1565	1636, 1602 1570 cm^{-1}
Spectre UV λ max(ε)	240 (ép) 266(12900) 275(14100) 294(5700)	266(8800) 271(8300) 303(3800)	248(10200) 274(3500) 289(ép)	212 251(11400) 282(3000) 291(3500)mμ
RMN δ C<Me Me	1,60(s)(6)	1,58(s)(6)	160(s)(6)	176(s)(6)
C1(ouC3)-Me	2,32(s)(3)	2,69(s)(3)	2,31(s)(6)	2,61(s)(3)
C9(ouC6)-Me	2,38(s)(3)	2,39(s)(3)		2,32(s)(3) ppm

TABLEAU I-F

Constantes physiques des produits de déshydrogénation

	Produit I-35	p-nitrobenzoate (III-17)	Produit I-37	p-nitrobenzoate (III-18)
F	huile	204,5-206,5°	118-119°	160-162,5°
Spectre UV λmax(ε)	262(10600) 280(4100) 288(4900)		218 251(11200) 277(5600) 288(3900)	mμ
RMN δ				
C<Me Me	1,75(s)(6)	1,68(s)(6)	1,72(s)(6)	1,79(s)(6)
C3(ouC1)-Me	2,19(s)(3)	2,31(sL)(6)	2,52(s)(3)	2,64(s)(3)
C6-Me	2,27(s)(3)		2,30(s)(3)	2,33(s)(3)
O-H	4,88(s)(1)		3,88(m)(1)	
C2etC4-H	6,18(sL)(1) 6,42(sL)(1)		6,39(s)(2)	
C5-H	6,75(sL)(1)		6,79(sL)(1)	
C7-H	6,82(dL)(1) J=8Hz		6,87(dL)(1) J=8Hz	
C8-H	7,28(d)(1) J=8Hz	7,27(d)(1) J=8Hz	7,31(d)(1) J=8Hz	7,37(d)(1) J=8Hz
P-nitro benzoyl-		8,41(s)(4)		8,40(s)(4) ppm

TABLEAU I-G

Comparaison du produit I-5 et du cannabinol

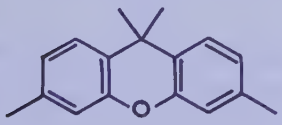
	Produit I-5	p-nitroben-zoate	Cannabinol	p-nitroben-zoate
F	huile	216,5-222°	huile	162-164°
Spectre UV $\lambda max (\varepsilon)$	284(16800) 297(ép)		220(35600) 285(18000) (19)	mμ
RMN δ				
C(Me)(Me)	1,59(s)(6)	1,62(s)(6)	1,60(s)(6)	1,62(s)(6)
C3-Me	2,22(s)(6)	2,35(s)(6)		
C9-Me	2,38(s)(3)	2,05(s)(3)	2,36(s)(3)	2,04(s)(3)
O-H	3,83(s)(1)		5,23(s)(1)	
C2etC4-H	6,27(s)(1)	6,73(sL)(1)	6,28(d)(1) J=1,4Hz	6,71(d)(1) J=2Hz
	6,45(s)(1)	6,98(sL)(1)	6,44(d)(1) J=1,4Hz	6,81(d)(1) J=2Hz
C7etC8-H	7,15(sL)(2)	7,10(m)(2)	7,12(sL)(2)	7,08(m)(2)
C10-H	8,19(sL)(1)	7,69(sL)(1)	8,18(sL)(1)	7,70(dL)(1) J=1Hz
p-nitrobenzoyl-		8,50(s)(4)		8,43(s)(4) ppm

CHAPITRE III

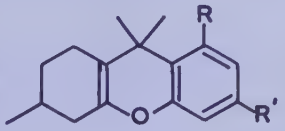
SYNTHESES DANS LA SERIE DU XANTHENE

1 - Méthodes d'approche du système

Le tétraméthylxanthène symétrique I-36 a été choisi comme objet de notre travail synthétique parce qu'il était le plus simple des produits de la série xanthénique isolés. Nous montrerons dans la deuxième partie de ce travail que les produits tétrahydrogénés comme I-8 et I-15 sont plus faciles d'accès, puisqu'on les prépare sans difficulté par condensation thermique. Cependant, pour que la corrélation ne soit pas ambigüe il fallait partir d'un éther de phényle I-40 ou d'un produit hétérocyclique facilement reconnaissable.

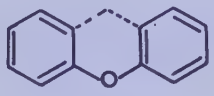


I.36



I.8 R=OH . R'=CH_3.

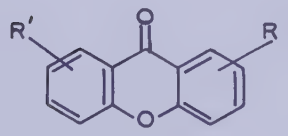
I.15 R=CH_3. R'=OH.



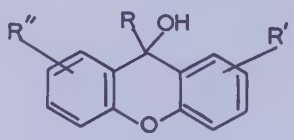
I.40

Si le squelette xanthénique est bien représenté dans la littérature par les xanthones I-41 dont un certain nombre existent

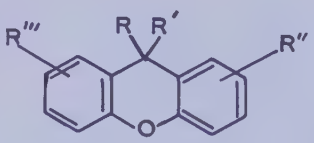
à l'état naturel (77, 78) et dont beaucoup ont été préparées et les xanthydrols I-42 qui en sont dérivés, on trouve relativement peu de xanthènes et moins encore de dialcoyl-9,9 xanthènes I-43.



I-41



I-42



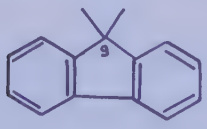
I-43

Ces derniers se préparent par condensation acide de cétones et de phénols* réactions que nous avons mises en oeuvre et qui ne sont pas univoques ; une seconde méthode en deux étapes à partir d'un alcoyl-9 xanthène (I-43 R=H R'=alcoyle) est particulièrement illustrée par la synthèse des dérivés de l'acide xanthène-9 carboxylique (I-43 R=H R'=CO_2H) (82). Dans la série du fluorène, les dérivés disubstitués en 9 s'obtiennent sans difficulté par métallation et alcoylation directe**. C'est cette dernière réaction que nous avons transposée à la série de xanthène***.

---

* Une série de dialcoyl-9,9 xanthènes a été préparée par condensation acide de cétones avec l'α-naphtol par SEN GUPTA (79) et avec le résorcinol par SEN (80) et dans un brevet récent (81). Nous reviendrons par la suite sur ces travaux qui rapportent incidemment les seuls diméthyl-9,9 xanthènes décrits à notre connaissance (I-43, R=R'=CH_3)

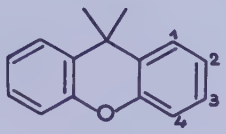
** Le diméthyl-9,9 fluorène I-44 est préparé à partir du fluorène par le méthyl-lithium (83), ou le potassium en milieu dioxanne(84) ; les amidures alcalins dans l'ammoniac liquide conduisent à un mélange de dérivés mono et dialcoylé (85), qui sont obtenus sélectivement par l'hydrure de sodium dans l'hexamétapol (86), ou le lithium dans l'hexamétapol (87).



I-44

*** Le xanthène occupe en effet une place intermédiaire dans l'échelle des Pka des hydrocarbures selon Mc EWEN (88) (Fluorène Pka=25, xanthène Pka=29, triphényl méthane Pka=33, diphényl méthane Pka=35).

Synthèse du diméthyl-9,9 xanthène I-45



I-45

En traitant le xanthène par le méthyl-lithium puis par l'iodure de méthyle (83), nous avons abouti à un échec. Nous avons pourtant préparé par cette méthode le diméthyl-9,9 fluorène I-44.

En revanche, nous avons obtenu le diméthyl-9,9 xanthène I-45 avec un rendement de 65 % environ en métallant le xanthène par la base conjuguée du diméthylsulfoxyde* puis en traitant la solution de xanthényl -sodium par l'iodure de méthyle à température ordinaire.

Le produit isolé est une huile peu visqueuse, incolore. Son spectre de RMN montre un signal fin correspondant à deux méthyles benzyliques et 8 protons aromatiques. La région aromatique du spectre est similaire à la région correspondante du spectre du diméthyl fluorène**.

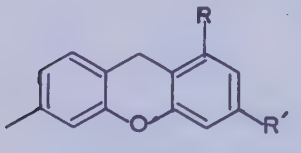
---

* L'anion diméthyl sulfinyle a été préparé dans les conditions de COREY (89) à partir d'hydrure de sodium et employé en solution normale dans le DMSO. Diverses métallations ont été en effet réalisées par ce réactif dont celle du triphénylméthane (90).

** Le dérivé dinitré montre en RMN quatre protons ortho à un groupement NO_2 ; la nitration en 2 et 7 correspond à l'effet para-orienteur de l'oxygène.

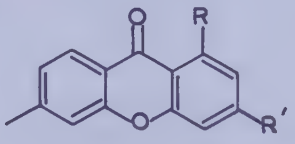
2 - Synthèse des tétraméthyl xanthènes I-36 et I-38

On obtient les diméthyl xanthènes I-46 et I-47 par réduction des xanthones I-48 et I-49



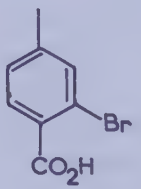
I-46 : R = H , R'=CH_3

I-47 : R =CH_3 , R'= H



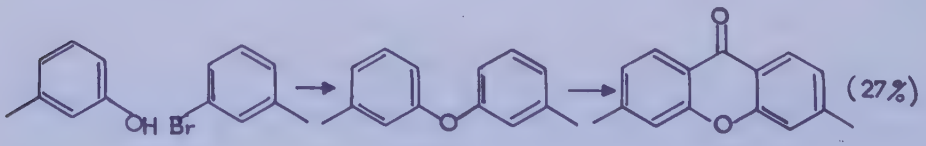
I-48 : R =H , R'=CH_3

I-49 : R =CH_3 , R'=H



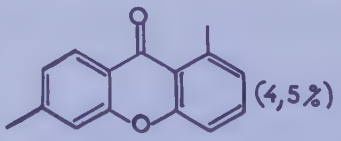
I-33

Ces xanthones ont été synthétisés par la réaction d'Ullmann appliquée au m-crésol et à l'acide bromotoluique I-33, mais les rendements sont faibles (obtenus I-48 9 %, I-49 6 %) (91, 92). Une meilleure préparation consiste à partir de l'éther de crésyle I-50, préparé par la réaction d'Ullmann, et à introduire le carbonyle par la réaction de Friedel et Crafts, l'agent d'acylation est le chlorure d'oxalyle (82, 93).



I-50 I-48

\+



I-49

La réduction peut se faire par réaction de Wolff Kishner modifiée selon Huang Minlon ; elle est plus sélective avec l'hydrure de lithium et d'aluminium, et l'on obtient les diméthyl-

xanthènes I-46 et I-47 avec de bons rendements (94).

Le diméthyl xanthène I-47 n'était pas décrit. Sa purification est moins aisée que celle du xanthène I-46, car il semble se dégrader thermiquement. Les preuves de structure sont obtenues par voie spectroscopique*.

Dans les conditions utilisées plus haut, en présence de l'anion de Corey, le xanthène I-46 ne fournit pas le tétraméthylxanthène symétrique I-36 bien qu'une coloration rouge violacée (anionique) apparaisse**.

La métallation du xanthène I-46 par l'hydrure de sodium dans l'hexamétapol a été un échec. La synthèse a été finalement réalisée en utilisant la solution bleue de lithium dans l'hexamétapol, réactif de métallation du à H.NORMANT***(87).

A température ordinaire, les diméthyl xanthènes donnent une solution rouge de xanthényl-lithium qui est alcoylée par l'iodure de méthyle dans le tétrahydrofuranne. Le rendement atteint 70 % dans le cas du xanthène symétrique I-36. Nous avons constaté que la solution vieillie est aussi efficace que la solution fraiche. Dans un cas

---

* La structure du xanthène I-47 est évidente d'après la RMN. La xanthone I-49 montre en effet un signal correspondant au seul hydrogène voisin du carbonyle, qui disparait dans le spectre du xanthène ; dans ce dernier, les deux méthyles ne sont pas équivalents, et il apparait un méthylène doublement benzylique.

** Nous avons placé le produit I-36 dans les conditions de la réaction, à titre de contrôle ; le produit est récupéré intact.

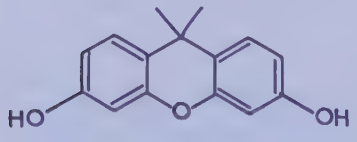
*** L'hexamétapol, dont l'emploi commence à se généraliser depuis que Norman a décrit ses applications nombreuses, est "le plus basique des solvants aprotiques" et cette propriété le rend apte à favoriser l'échange hydrogène-métal (86). La solution ionique radicalaire de lithium dans l'hexamétapol est stable quelques heures, puis elle se dissocie en une solution de phosphite et d'amidure selon l'équation I-51

$$2\ \left[(Me_2N)_3\ P^{\bullet}=O\right]^{\ominus} \longrightarrow (Me_2N)_2P=O^{\ominus} + Me_2N^{\ominus} + (Me_2N)_3P=O \qquad (I\text{-}51)$$

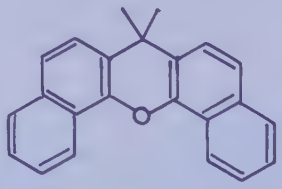
nous avons également isolé un produit de coupure de la liaison Ar-o-Ar*. Le diméthyl xanthène I-47 conduit dans les mêmes conditions au tétraméthylxanthène I-38, mais nous n'avons obtenu qu'un rendement de 20 %. La purification des tétraméthylxanthènes a été faite sur chromatoplaque préparative imprégnée de trinitobenzène (voirp. I7)

3 - Condensation de l'acétone et de substrats aromatiques en présence d'agents acides

Nous avons cherché à préparer le tétraméthylxanthène symétrique I-36 par condensation directe de l'acétone et du m-crésol. En effet, la condensation de l'acétone et du résorcinol en présence de chlorure de zinc et d'acide chlorhydrique, à 180° (80) ou de chlorure de zinc à 140° (81) donne le dihydroxyxanthène I-53. La condensation se fait aussi en présence d'oxychlorure de phosphore : à partir de l'α-naphtol, nous avons préparé le dibenzo-xanthène I-54 décrit par Sen Gupta** (79).



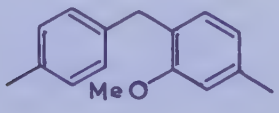
I.53



I.54

---

* Les spectres infra-rouge et RMN de ce produit sont compatibles avec la formule I-52

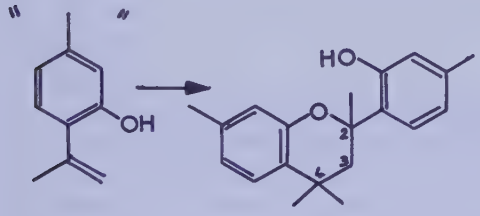


I-52

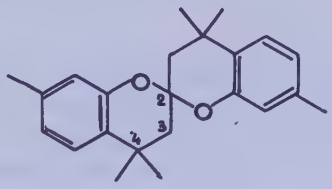
** La structure de ce produit a été prouvée par voie chimique (95).

L'oxyde de phényle, dans ces conditions, n'a pas donné le diméthyl-99 xanthène I-45 (voir p 4I), ni en présence d'acide sulfurique*.

Depuis les travaux de NIEDERL (97) et surtout de BAKER (98, 99, 100), on connait deux produits de la condensation acide de l'acétone et du m-crésol, le flavanne I-56 et le bis-spirochromanne I-57. Le flavanne I-56 est le produit principal (dimère de l'o-isopropényl-m-crésol I-58) quand la réaction est conduite en présence d'acide chlorhydrique gazeux ; il peut être converti dans le deuxième produit I-57 par l'acide iodhydrique à reflux. Les structures de ces produits ont été prouvées par des travaux de dégradation concluants.



I.58 I.56

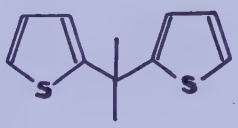


I.57

Nous avons conduit cette condensation en présence d'oxychlorure de phosphore et avons isolé les mêmes produits I-56 et I-57. Nous avons recherché le tétraméthylxanthène symétrique I-36 dans les fractions peu polaires du mélange réactionnel et nous avons pu en effet l'isoler avec un rendement de 2,5 %. Il est identique au produit de synthèse non ambigüe (IR, UV, RMN). La réaction fournit en outre de nombreux produits que nous n'avons pas cherché à isoler.

---

* L'acide sulfurique a permis de condenser l'acétone et le thiofène en dithiényl-1,1 propanes du type I-55 (96)



I.55

La structure des produits I-56 et I-57 est confirmée par l'analyse spectroscopique.

- En RMN, le flavanne I-56 montre 5 pics méthyles de déplacements chimiques tous différents dont deux sont aromatiques ; l'acétylation se traduit par un déplacement des méthyles géminés en 4 vers les champs élevés et surtout du méthyle en 2. Le méthylène en 2 produit un quartet AB (J=14,5 Hz).

Le bis-spirochromanne I-57 montre trois pics méthyles ; les signaux dus aux méthylènes dont la séparation est de 0,03 ppm font sans doute partie d'un quadruplet AB masqué par les pic méthyles. La région aromatique est caractéristique du type de substitution (voir p 70).

- En UV, les absorptions sont faibles, comme on pouvait l'attendre.

- En infra-rouge, le flavanne I-56 montre une liaison H particulièrement intense, la différence des fréquences OH libre, OH lié est de $185\ cm^{-1}$ environ ; elle est responsable de l'effet de l'acétylation sur les méthyles en RMN et des propriétés cryptophénoliques du produit (100).

TABLEAU I-H

Constantes physiques des produits de la condensation acétone-m-crésol

	Flavanne I-56	Acétate	Spirochromanne I-57	Xanthène I-36
F		103- 103,5°	125,5-127,5° et 132-133°	
Spectre UV λmax(ε)		273 ép 276(2900) 285(2800)	268 ép 273(3800) 275 ép 281(4000)	248(10900) 274(2900) 280(2900) 289(2500)mμ
RMN δ				
C2-Me	1,14(s)(3)	0,88(s)(3)		
C(Me)Me	1,39(s)(3)	1,29(s)(3)	1,34(s)(6)	
C(Me)Me	1,78(s)(3)	1,63(s)(3)	1,60(s)(6)	1,58(s)(6)
Ar-Me	2,25(s)(3) 2,29(s)(3)	2,26(s)(3) 2,30(s)(3)	2,20(s)(6)	2,32(s)(6)
CO-Me		2,32(s)(3)		
O-CH_2-	2,02(d)(1) J=14,5Hz 2,61(d)(1) J=14,5Hz	2,01(d)(1) J=14,5Hz 2,56(d)(1) J=14,5Hz	2,01 2,04	
Ar-H	6,92(m)(6) (50Hz)	7,00(m)(6) (55Hz)	6,57(d)(2) J=1,5Hz 6,82(dd)(2) J=1,5et8Hz 7,28(d)(2) J=8Hz	6,91(m)(4) (13Hz) 7,34(d)(2) J=8Hz
O-H	8,17(m)(1) (20Hz)			
				ppm

CONCLUSION

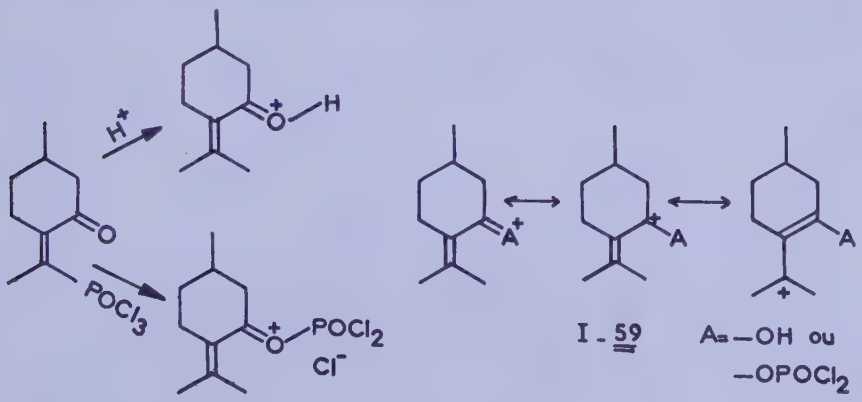
Essais d'interprétation

Nous avons mis en évidence, dans la condensation de la pulégone et de l'orcinol en présence d'oxychlorure de phosphore, la formation de deux séries de composés chroméniques et dibenzopyranniques. Le mécanisme des réactions conduisant à ces deux séries de produits ne peut être que spéculatif, mais nous pensons qu'il peut être interprété de façon raisonnable.

Le milieu dans lequel se font ces réactions, (benzène, $POCl_3$, orcinol et pulégone) est certainement assez polaire pour permettre des réactions ioniques. D'autre part, les groupes -OH de l'orcinol peuvent constituer une source d'ions H+, soit directement, soit par la réaction de phosphorylation, certainement partiellement réalisée :

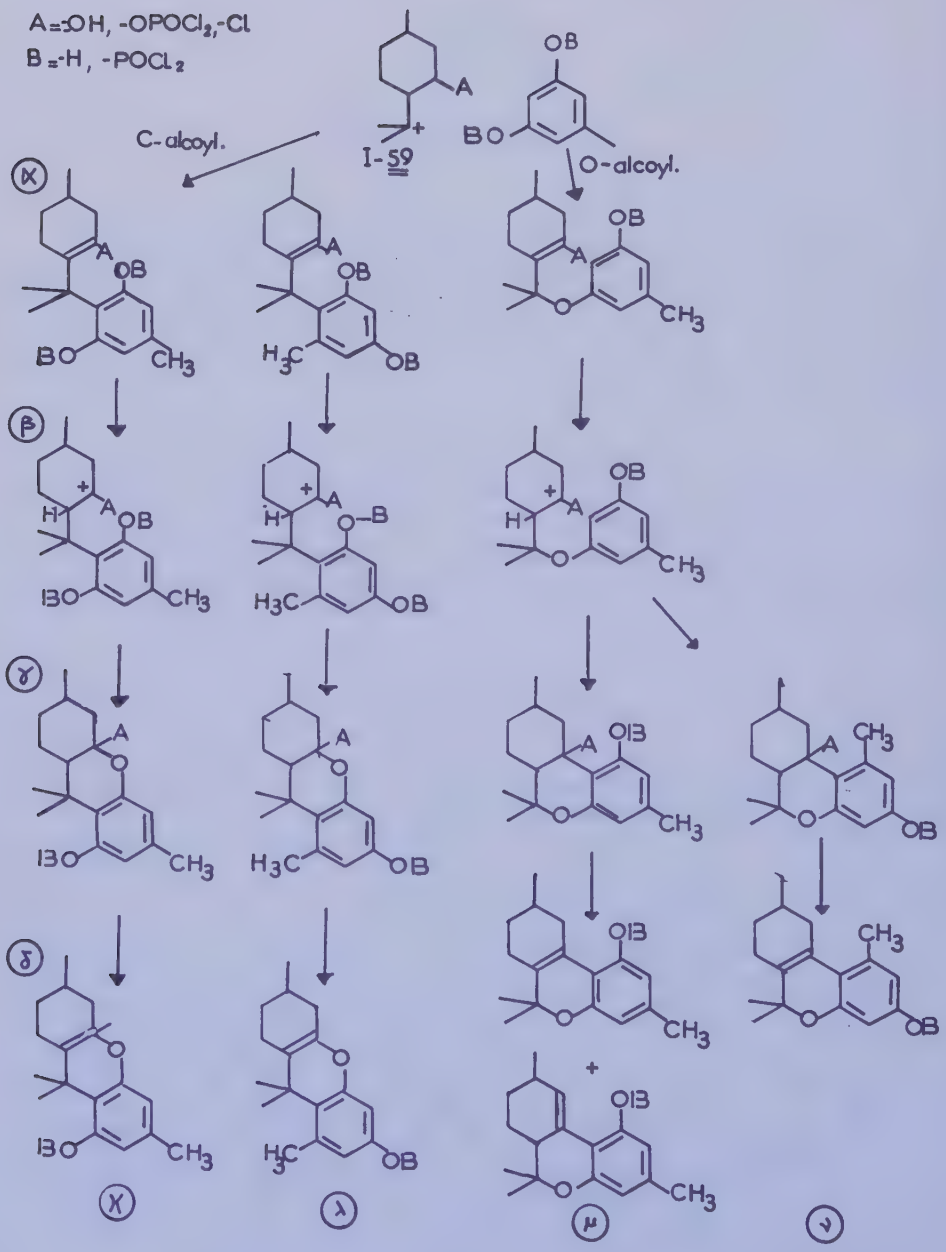
I - 58

Il est donc possible d'activer la pulégone soit par protonation, soit par l'oxychlorure de phosphore lui-même :



I - 59 A = —OH ou —OPOCl2

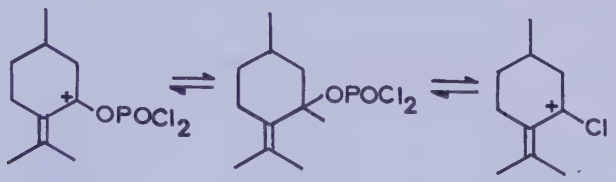
PLANCHE I-J



l'ion résultant, I-59 pourra agir comme réactif électrophile, soit en C-3 soit en C-7 ; cette dernière position peut être favorisée , par des facteurs stériques par exemple.

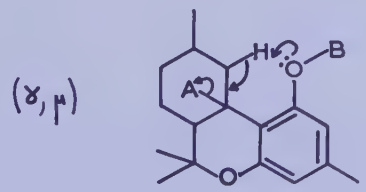
On peut envisager l'attaque de l'ion I-59 sur l'orcinol, dans le sens d'une O- ou d'une C- alcoylation, selon le schéma de la planche I-J.

Le groupe A peut être non seulement un hydroxyle, ou un dichlorophosphoridate, mais aussi bien un chlore, par analogie avec l'interprétation de Newman de la réaction de PCl_5 avec les cétones (101) qui donnerait ici, à partir de l'ion I-59, réversiblement l'ion I-60



I-59 I-60

Les quatre intermédiaires (γ) correspondent à des produits éventuellement isolables mais ici évidemment transformés, au plus tard lors de l'isolement, par élimination de HA. Il est remarquable qu'en plus des quatre produits tétrasubstitués (δ), ce n'est que dans la série (μ) que nous avons isolé un produit ayant une double liaison trisubstituée (δ , μ). On peut en effet interpréter la formation de ce produit en la rapprochant du fait qu'il est le seul susceptible de présenter une liaison OH-π : soit qu'il en résulte une stabilisation supplémentaire, soit que, dans l'intermédiaire (γ , μ) et dans celui-là seulement, le groupe -OB soit idéalement disposé pour participer à l'élimination vers la position envisagée



Cette seconde interprétation est sans doute la plus valable, puisque le produit I-$\underline{\underline{14}}$ à double liaison trisubstituée, est isomérisé en I-$\underline{4}$ par action d'un acide.

La formation du produit I-$\underline{\underline{13}}$, à partir de deux moles de pulégone et d'une d'orcinol, est aisément interprétée par le schéma ci-dessus.

****

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE IV

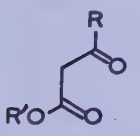
OBTENTION PREFERENTIELLE DE TETRAHYDROXANTHENES PAR VOIE THERMIQUE

INTRODUCTION

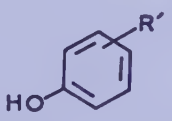
Les inconvénients, sur le plan préparatif, d'une réaction aussi peu univoque que la condensation que nous venons de décrire nous ont fait chercher des conditions réactionnelles favorisant l'un des deux arrangements, chroménique ou dibenzopyrannique, par rapport à l'autre.

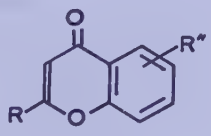
Au cours d'une étude préliminaire que nous avons menée avec l'acide polyphosphorique comme agent de condensation, nous avons obtenu dans le cas de la pulégone et de l'orcinol, un mélange plus complexe encore qu'en présence d'oxychlorure de phosphore ; de plus, nous n'avons pu reconnaître dans les produits isolés aucun des produits de la condensation d'Adams.

Dans la synthèse de chromones II-2 et des coumarines II-3 par condensation des esters β-cétoniques II-1 et des phénols, il est possible d'obtenir une meilleure sélectivité par le choix des conditions et des réactifs.

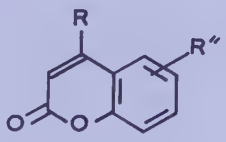


II-1





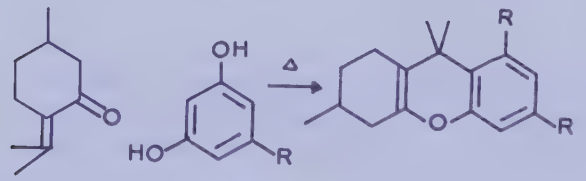
II-2



II-3

Trois réactions principales sont disponibles pour édifier ces derniers hétérocycles. La condensation de VON PECHMANN, en présence d'agents acides fournit presque toujours des coumarines. La réaction de SIMONIS avec l' anhydride phosphorique, donne des chromones avec les monophénols peu réactifs et des coumarines avec les polyphénols. La troisième méthode, due à MENTZER, MOLHO et VERCIER, est la condensation thermique non catalysée qui connait actuellement un grand développement comme synthèse de chromones (102 à 105).

Nous avons cherché à mettre en oeuvre cette dernière méthode de synthèse dans le cas de la pulégone et de l'orcinol, espérant qu'une réaction analogue pourrait se montrer plus sélective. C'est ce que nous avons constaté en effet, puisque dans la condensation de la pulégone I-6 avec l'orcinol, le résorcinol et le phloroglucinol (II-4, R=CH_3, H,OH), nous n'avons isolé que des tétrahydroxanthènes I-8, I-15, II-5 et II-6



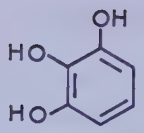
I-6 II-3

I-8 R=OH R'=CH_3
I-15 R=CH_3 R'=OH
II-5 R=H R'=OH
II-6 R=OH R'=OH

Rappel des résultats relatifs aux synthèses de chromones par voie thermique :

- Dans les conditions thermiques, les phénols ordinaires (phénol, crésols, halogénophénols) ne réagissent pas, mais les méta-diphénols et certains phénols activés (naphtols, diméthyléther du phloroglucinol) conduisent à des chromones II-2 avec parfois des traces de coumarines II-3 (106).

- Le pyrogallol II-7, et le phloroglucinol donnent des chromones par condensation avec les aroylacétates d'éthyle II-8, mais des coumarines avec les esters β-cétoniques aliphatiques ou alicycliques II-9 (102,107).

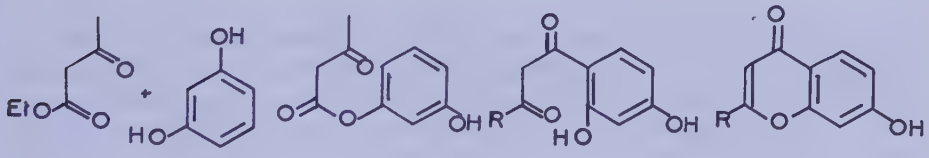


II-7

II-8 II-9

- Les condensations sont inhibées par l'alcool formé au cours de la réaction qu'il faut éliminer pour obtenir un rendement acceptable (108).

- Le mécanisme actuellement admis a été proposé par Molho (109). L'ester β-cétonique réagirait initialement sous forme cétonique, et la première étape serait une trans-estérification. L'intermédiaire formé, II-10 subirait une transposition analogue à la réaction de Fries, mais non catalysée, pour donner la cétone II-11 qui se cyclliserait en chromone*.



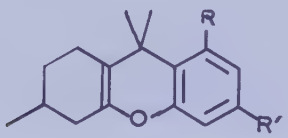
II-10 II-11 II-2

---

* Des intermédiaires du type II-11 ont été isolés dans des cas particuliers (104, 109) ; une migration de Fries thermique a été observée dans le cas de l'acétylacétate d' α-naphtyle.

1 - Condensation de la pulégone et de l'orcinol par voie thermique *

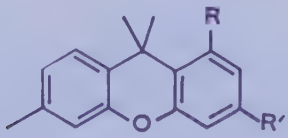
Nous avons soumis le mélange équimoléculaire de pulégone et d'orcinol à un chauffage prolongé sous reflux. Au bout de 24 heures, par chromatographie en couche mince, deux produits sont visibles en plus des produits de départ. Ils sont isolés avec un rendement global d'environ 20%. Leurs constantes physiques (F, IR, $[\alpha]_D$, Rf en chromatoplaque) sont identiques à celles des produits I-8 et I-15 obtenus antérieurement



I-8 R=OH R'=CH_3

I-15 R=CH_3 R'=OH

Dans des conditions thermiques, la condensation de la pulégone et de l'orcinol fournit donc préférentiellement des produits à structure chrométique. Nous n'avons pas pu déceler la présence de leurs isomères benzopyranniques. Nous avons prolongé la réaction jusqu'à un total de cent heures : le rendement global atteint alors 40% environ, et deux nouveaux produits apparaissent en chromatographie en couche mince. Leurs Rf et leurs spectres infra-rouge montrent qu'ils ne sont autres que les produits de déshydrogénation I-35 et I-37. Un cinquième composant du mélange, présent en moins grande quantité, n'a pas été isolé.



I-35 R=OH R'=CH_3

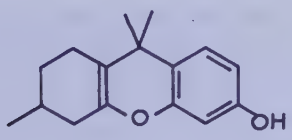
I-37 R=CH_3 R'=OH

Cette réaction présente un certain intérêt sur le plan préparatif puisque, ménagée, elle conduit aux produits I-8 et I-15 qui sont facilement isolables.

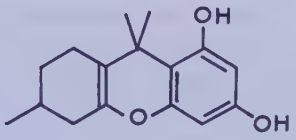
* Dans cette étude, nous n'avons pas cherché à améliorer les rendements, mais seulement à caractériser les produits de polarité correspondant aux substances isolées dans la condensation d'Adams. Les notations utilisées dans la première partie sont conservées.

2 - Condensations pulégone - résorcinol et phloroglucinol

Les condensations ont été conduites comme dans le cas de l'orcinol. Les produits de condensation sont isolés au bout d'une douzaine d'heures avec un rendement global d'environ 60% dans le cas du résorcinol, 20% dans celui du phloroglucinol. Dans les deux cas un produit largement prépondérant (90%) a été isolé par chromatographie. Nous avons attribué à ces produits les formules II-5 et II-6



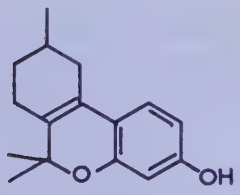
II-5



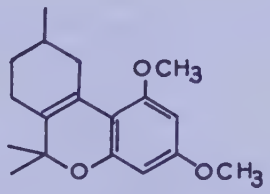
II-6

Le produit II-5 est une huile, caractérisée par son acétate et son p.nitro-benzoate. Le produit II-6 est un solide blanc, autoxydable, caractérisé par son diméthyléther. Dans les deux réactions, des produits secondaires ont été isolés en petite quantité, ils n'ont pas été identifiés.

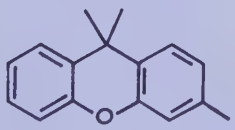
Les produits II-12 et II-13 ont été préparés, aux fins de comparaison, à partir du méthyl cyclohexanonecarboxylate d'éthyle I-1, par la méthode à la benzopyrone. Les constantes physiques,du produit II-12, sont identiques à celles du produit préparé par Todd (F,UV) (110).



II-12



II-13



II-14

TABLEAU II-A

Constantes physiques des produits de condensation

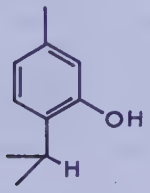
pulégone - résorcinol et-phloroglucinol

	Produit II-5	Acétate	Produit II-6	Diméthyl-éther
F		71-72°	147,5-148,5°	114-116°
$[\alpha]_D$	+59°	+54°	+50°	+43,9°
Spectre IR ν(C=C)	1698	1698	1710	1703 cm^{-1}
Spectre UV λmax (ε)	247(6300) 280(1900) 290(ép)	246(5000) 282(2700)	248(6200) 273(ép) 282(ép)	256(10200) 304(4200) mμ
RMN δ				
CH-Me	1,00(d)(3) J=5Hz	1,00(d)(3) J=5Hz	0,98(d)(3) J=5Hz	1,01(d)(3) J=5Hz
C<Me Me	1,30(s)(6)	1,33(s)(6)	1,45(s)(3) 1,46(s)(3)	1,43(s)(3) 1,46(s)(3)
O-H	5,40(m)(1) (12Hz)		5,4	
C4-H	6,34(d)(1) J=2,5Hz	6,59(d)(1) J=2,5Hz	5,91(s)(2)	6,04(d)(1) J=2,5Hz
C2-H		6,71(dd)(1) J=2,5et9Hz		6,18(d)(1) J=2,5Hz
C1-H		7,24(d)(1) J=9Hz		
Substituants	(CO-Me)	2,25(s)(3)	(O-Me)	3,76(s)(3) 3,80(s)(3) ppm

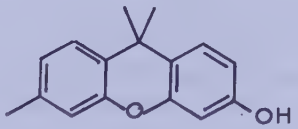
Les deux produits, II-12 et II-13 se distinguent facilement de leurs isomères II-5 et l'éther diméthylique de II-6.

La parenté des produits II-5 et II-6 avec les produits chroméniques I-8 et I-15 ressort de l'analyse de leurs constantes physiques (UV, $[\alpha]_D$, IR, RMN). Le produit II-5 montre en outre les couplages caractéristiques d'un noyau aromatique substitué en 1,2,4 et une réaction positive à la N-chloro dichloro-2,6 quinone imine, dans laquelle le produit II-6 développe une coloration violette (diphénols).

La preuve chimique de leurs structures résulte d'une corrélation entre les produits de déshydrogénation des produits II-5 et II-6 et le triméthyl-3,9,9 xanthène II-14. Ce dernier produit a été synthétisé de la même manière que le tétra-méthylxanthène symétrique I-36* ; il a été identifié avec un produit provenant de la déshydrogénation du produit II-5 (7%, IR, RMN) et avec celui de la deshydrogénation du produit II-6 (faible rendement, IR). La déshydrogénation du produit II-5 fournit en outre du thymol II-15 (20%; RMN (111)), et un produit auquel nous attribuons la structure II-16 (45%, UV, pics méthyle en RMN).



II-15



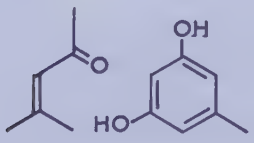
II-16

---

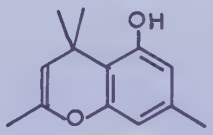
* Le rendement de la dernière étape (métallation et alcoylation) est faible. Nous avons enrichi le mélange en oxydant sélectivement le méthyl-3 xanthène, car la séparation au trinitrobenzène est inefficace dans ce cas.

3 - Condensation de l'oxyde de mésityle et de l'orcinol

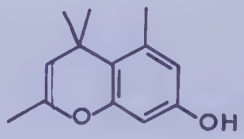
La sélectivité de la condensation thermique dans les réactions que nous venons de décrire ne s'étend pas à la condensation de l'oxyde de mésityle II-17 et de l'orcinol II-3 ($R=CH_3$). Nous avons effectué la réaction en tube scellé à 250° pendant 48 heures. Le mélange obtenu avec un rendement d'environ 20% est d'une complexité comparable à ceux que l'on obtient en présence de catalyseurs acides.



II-17



II-18



II-19

Nous avons isolé 4 produits représentant environ 50% de ce mélange, par les méthodes chromatographiques habituelles. A deux d'entre eux, nous avons pu attribuer les structures II-18 et II-19 qui sont celles de triméthyl-2,4,4 chromènes*. Ces deux produits ne représentent chacun que 10% du mélange environ ; les autres, 4 et 30%. L'attribution de structure est à nouveau basée sur les critères que nous avions définis (IR,UV et réaction colorée à la N-chloro dichloro-2,6 quinoneimine), elle est compatible avec les spectres de RMN. Les autres produits isolés présentent au contraire l'absorption UV des produits conjugués.

Malgré la portée restreinte de cette expérience, il apparait que dans ce cas la condensation par voie thermique ne conduit pas préférentiellement à des produits non conjugués.

---

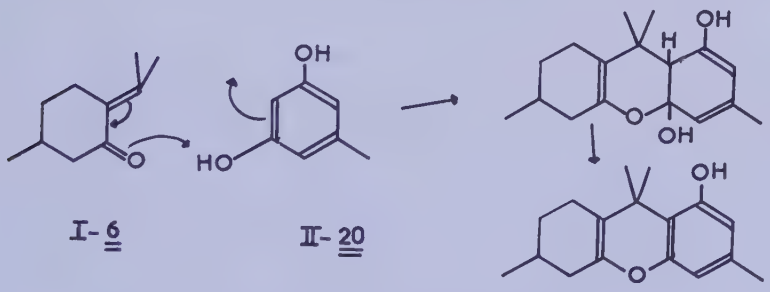
* Nous n'avons pu obtenir ces produits dans un état de pureté suffisant pour les soumettre à l'analyse.

CONCLUSIONS

- La condensation par voie thermique de la pulégone et de plusieurs diphénols est applicable à la synthèse des tétrahydroxanthènes. Au contraire le m-crésol et l'éther diméthylique du phloroglucinol donnent des rendements insignifiants en produits de condensation.

- Le phloroglucinol fournit le squelette xanthénique comme le résorcinol, contrairement à ce que donne sa condensation par voie thermique avec le cyclohexanone carboxylate d'éthyle (102).

- Il est possible d'expliquer ces réactions par un mécanisme de type diénique, qui à ce stade est tout a fait hypothétique.



I-6 II-20

Le participation de méthylène-cyclohexanones comme "diènes" est bien connue (112) dans leur dimérisation ; celle des résorcinols p.ex. sous forme cétonique II-20 est envisageable. Il serait intéressant, à ce titre, de savoir s'il est possible de réaliser une addition p.ex. du cyclopentadiène et de l'orcinol par voie thermique.

****

TROISIEME PARTIE

CHAPITRE V

APPLICATION DE LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE A LA DETERMINATION DES STRUCTURES DE DERIVES BENZOPYRANNIQUES

Introduction

Nous avons déjà souligné l'importance de la spectroscopie de RMN dans la résolution des problèmes d'analyse structurale que nous avons rencontrés, et pour le contrôle immédiat des produits obtenus par synthèse. Comme dans d'autres séries de produits aromatiques, nous avons bénéficié du fait que les éléments structureux caractéristiques, (méthyles, hydroxyles, hydrogènes aromatiques) résonnent dans des régions du spectre bien déterminées et qui se recouvrent peu ; l'attribution des signaux a été évidente dans la plupart des cas. Les preuves de structure que nous avons obtenues par voie chimique nous permettent d'envisager l'étude par RMN d'un point de vue plus général.

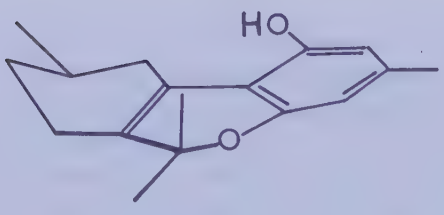
Nous examinerons tout d'abord, dans chaque série étudiée, les propriétés les plus remarquables ; la description de quelques effets spécieux d'application générale fera l'objet d'un second paragraphe. La précision de nos déterminations nous permet d'aborder une étude comparative mais non de déterminer exactement les déplacements chimiques et les constantes de couplage*.

* Nous avons enregistré les spectre dans le deutériochloroforme à concentration moyenne ($\sim$0,25M) nous n'avons pas extrapolé à dilution infinie, les spectres sont calibrés entre le tétraméthylsilane et le chloroforme (436 Hz à 60 Mc).

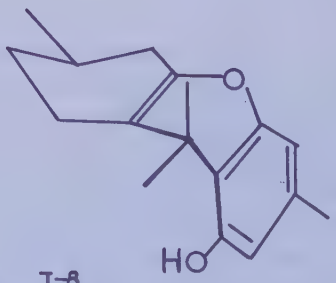
I - ANALYSE ET CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX RESULTATS

1°- Non-équivalence des méthyles géminés et stéréochimie

Nous avons rencontré une non-équivalence des méthyles géminés dans les spectres de tous les produits de condensation de la pulégone ; nous avons souligné que cet effet est beaucoup moins marqué pour tous les produits de la série chroménique ($\Delta\delta$ = 0 à0,03 ppm) que pour ceux de la série isomère ($\Delta\delta$ = 0,10 à 0,26 ppm). La non-équivalence de méthyles géminés est, selon la définition de MISLOW (74), "une conséquence générale de la différence de blindage par deux environnements chimiques diastério-isomères", on dit maintenant du caractère diastériotopique du centre considéré. Si l'on considére les formules stéréochimiques p.ex. des produits I-4 et I-8, on constate que la diastéréotopie de C-6, est liée dans ce cas à la présence du méthyle



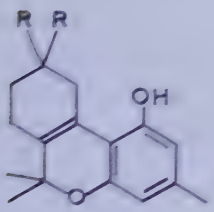
I-4



I-8

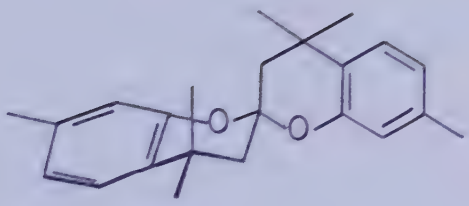
en C-9, et qu'elle est conservée dans l'inversion de la molécule. En effet, l'absence du méthyle en C-9 dans le produit III-1 , ou la présence de deux méthyles dans le produit III-2 rétablissent l'équivalence des méthyles géminés en C-6. La non équivalence n'est donc pas due à la prédominance d'un conformère, et la différence entre les deux séries doit être imputée à la partie non terpénique de la molécule et en particulier à l'anisotropie diamagnétique du noyau

phénolique (113).



III-1 R=H

III-2 R=CH_3



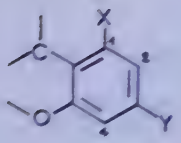
I-57

Le non-équivalence magnétique créés par un centre asymétrique à plusieurs liaisons de distance n'est pas anormale (114). Un autre type de non-équivalence dû à une conformation dissymétrique bloquée est illustré par le bis-spirochromanne I-57.

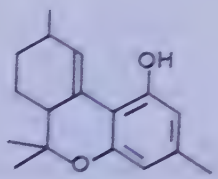
2° - Régions aromatiques analysables

a) Hydrogènes méta

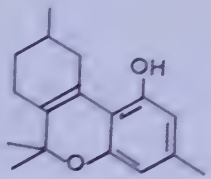
Comme nous l'avons indiqué, les hydrogènes méta donnent un pic unique ou un spectre AB plus ou moins bien résolu. Dans ce dernier cas, il n'est pas possible d'attribuer les signaux observés au proton aromatiques en C-2 ou au proton en C-4.



III-3



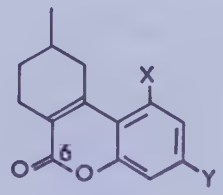
I-14



I-4

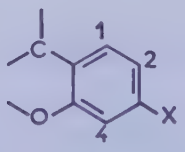
La séparation des deux doublets varie de 0 à 0,18 ppm, elle est de 0,04 ppm seulement dans le cas du produit I-14, mais de 0,18 ppm dans celui de l'isomère I-4 *.

L'introduction d'un carbonyle en C-6 dans les coumarines III-4 ne modifie pas sensiblement les signaux dus aux protons aromatiques méta mais entraine un déblindage d'environ 0,25 ppm.

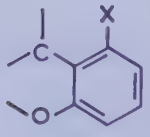


III-4

b) Cycle C trisubstitué



III-5



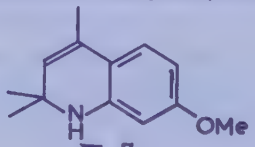
III-6

Nous avons rencontré le système III-5 dans les produits obtenus à partir du résorcinol et du m-crésol. Il est toujours possible de le distinguer dans ce cas de l'arrangement isomère III-6**. En effet,

---

* Korte a remarqué la même différence entre les produits homologues en série pentylée. Il l'attribue à l'effet de la liaison OH-π (22).

**Des couplages semblables ont en effet été renregistrés dans les spectres de triméthyl-2,2,4 dihydroquinoléines (p.ex.III-7) (115)

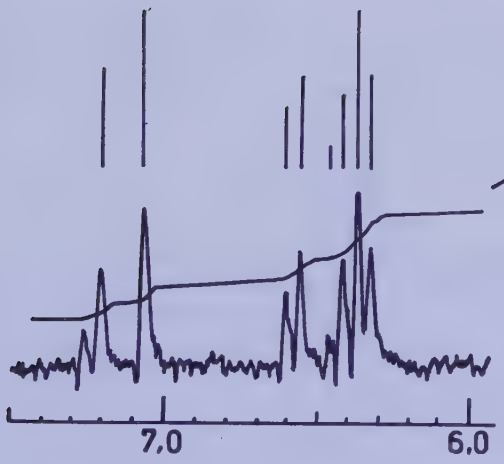


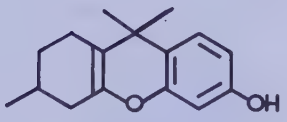
III-7

si l'on doit s'attendre à un spectre complexe du type ABC, dans les cas étudiés le proton en C-1 ne subit pas le blindage du à l'effet mésomère de l'oxygène hétérocyclique ou du substituant X. Il résonne à champ plus bas et donne un doublet fin facilement reconnaissable (J ortho : 8 à 9Hz)

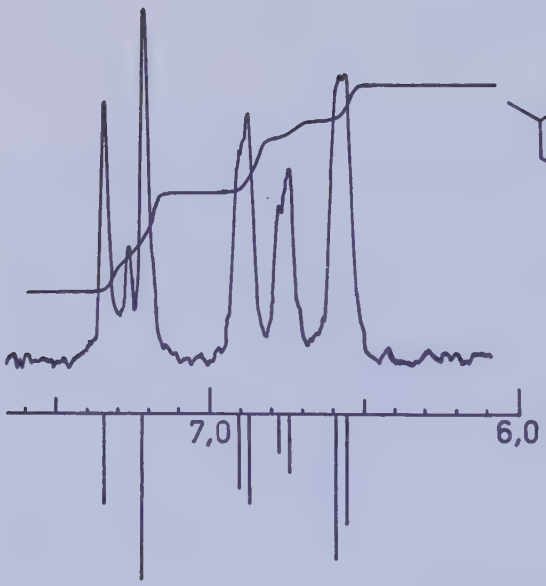
Dans le cas le plus simple on observe seulement huit lignes : le proton en C-1 est couplé avec le proton en C-2, lui même couplé avec le proton en C-4 (j méta = 1 à 3Hz). Le couplage para ne se traduit que par un élargissement des pics. Il est possible d'évaluer l'intensité des signaux en appliquant les relations du premier ordre aux quatre doublets comme s'ils faisaient partie de spectres AB indépendants. Nous montrons trois exemples dans lesquels les intensités calculées sont en bon accord avec les intensités observées, les produits II-5, I-57 et III-20.

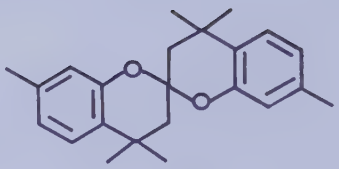
PLANCHE III-A



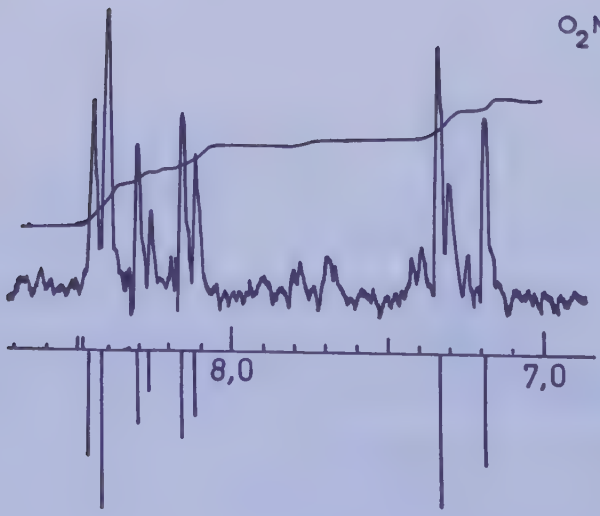


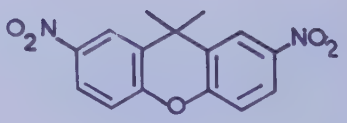
II-5





I - 57

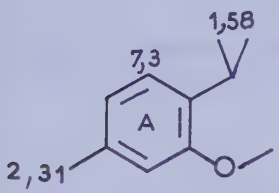


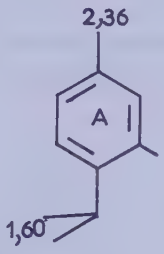


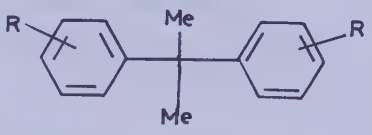
III - 20

3°- Analyse Comparative des dibenzopyrannes et xantènes étudiés

L'analyse des spectres des produits de déshydrogénation a été simplifiée par la présence d'un reste constant provenant du cycle A (III-7 et III-8)







III-7 III-8 III-9

Les déplacements chimiques indiqués sont ceux que l'on observe en l'absence de perturbation. Quand le cycle C porte un hydroxyle phénolique, les protons correspondants se distinguent facilement de ceux du cycle A ; dans les autres cas, l'analyse de la région aromatique est moins aisée.

- Les méthyles géminés ne permettent pas de distinguer entre les deux séries xanthénique et dibenzopyrannique ; le pic unique observé résonne comme celui d'un diphényl-2,2 propane ordinaire (p.ex. III-9).

- En série xanthénique les cycles aromatiques sont indépendants, au moins en première approximation. Le spectre du tétraméthylxanthène symétrique I-36 ne montre qu'un signal méthyle aromatique. La région des protons aromatiques en revanche n'est pas analysable au premier ordre ; le doublet fin, attribuable aux protons en C-1 et -8 est visible dans le spectre, mais le massif correspondant aux autres protons présente une structure fine qui ne vient pas d'un couplage à longue distance avec les méthyles aromatiques*, et dans lequel on ne

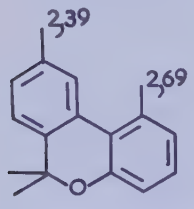
---

* comme on peut le voir en développant la région des méthyles

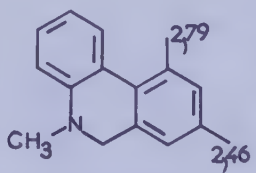
retrouve pas la séparation du doublet.

- En série dibenzopyrannique, on observe des interactions entre les substituants du cycle C et le cycle A, le squelette en effet est celui d'un diphényle ponté. Nous donnerons trois exemples de ces intéractions.

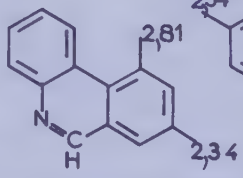
a) le déblindage du méthyle en C-1 dans le produit I-29 est comparable à d'autres exemples III-10, III-11, III-12 pris dans la littérature (116,117).



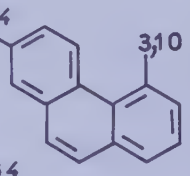
I-29



III-10

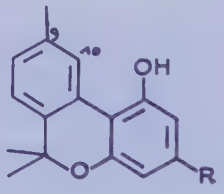


III-11



III-12

b) l'hydroxyle en C-1 déblinde fortement le proton opposé en C-10 dans le produit I-5 et le cannabinol R=C_5H_{11} (15) (voir Tableau I-G)



I-5 R=CH_3

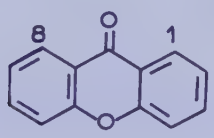
c) le p-nitrobenzoate du produit I-5 présente un effet contraire de blindage important du méthyle en C-9 dû au recouvrement partiel du cycle A par le cycle p-nitrobenzoique* (voir Tableau I-G)

---

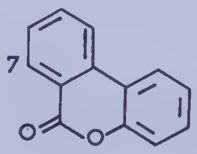
* Un effet semblable a été décrit dans le cas du dinitro-3,5 benzoate du Cannabi$_{diol}$(11).

4°- Comparaison des xanthones et des dibenzopyrones

Il aurait été intéressant de trouver des critères permettant de distinguer les xanthones III-13 des dibenzopyrones isomères III-14 par R.M.N. En fait, des éléments structuraux communs, hydrogènes en position 1 et 8 des xanthones, en position 7 des dibenzopyrones, méthyles aromatiques, ne permettraient de faire que des distinctions d'environnement chimique local (voir partie expérimentale)



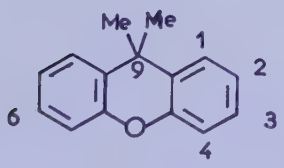
III-13



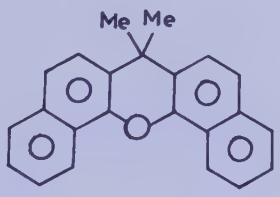
III-14

2 - ETUDE DE QUELQUES PARTICULARITES DES HETEROCYCLES XANTHENIQUES

1° - Effet des substituants sur le déplacement chimique des méthyles géminés en C-9 du diméthyl-9,9 xanthène I-45.



I-45



I-54

Les résultats, détaillés dans le Tableau III-B, sont les suivants :

- Substituant en 3 et 6 : si R=OH, CH_3, il n'y a pas d'influence remarquable sur les méthyles en C-9

  si R=p-nitrobenzoyle, déblindage (sans doute par effet d'anisotropie diamagnétique).

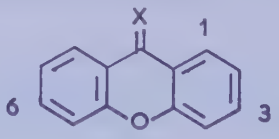
- Substituant en 1 : si R=OH, CH_3 déblindage de 0,20 ppm.

- Nitration en 2 et 7 : déblindage (prévisible)

- Les méthyles géminés du diméthyl-dibenzo -xanthène I-54 résonnent à champ plus bas de 0,20 ppm : effet prévisible de l'extension du système aromatique.

2 - Effet du substituant en 9 sur les déplacements chimiques des méthyles en ortho et para du méthylène dans les xanthènes III-15

Les effets observés sont les suivants :



III-15

- méthyle en C-3 : si X=$(CH_3)_2$ pas d'effet remarquable

  si X=O déblindage de 0,15 ppm

- méthyle en C-1 : si X=$(CH_3)_2$ déblindage "stérique" de 0,30 ppm

  si X=O déblindage de 0,60 ppm

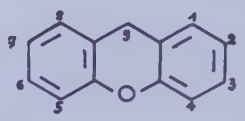
- aucun effet des méthyles situés en C-6 sur les méthyles en C-1 ou C-3.

En résumé, on voit que les familles de produits obtenus présentent des particularités tout-à-fait explicables dans leurs spectres de R.M.N. Ces derniers, sans prouver dans tous les cas les structures par une analyse simple, sont en accord complet avec les formules que nous avons démontrées par ailleurs.

****

TABLEAU III-B

Déplacements chimiques des méthyles dans les xanthènes III-16



Produit	Substituant en 9	Autres Substituants	C9-Me	C1-Me	C3-Me	C6-Me
I-45	diméthyl-	-	1,58	-	-	-
II-14 *	diméthyl-	méthyl-3	1,59	-	2,32	-
I-36	diméthyl-	diméthyl-3,6	1,58	-	2,3I(6)	-
II-16	diméthyl-	Hydroxy-3 méthyl -6	1,57	-	-	2,31
III-16	diméthyl-	p-nitrobenzoxy 3 méthyl-6	1,73	-	-	2,33
I-38	diméthyl-	diméthyl-1,6	1,76	2,61	-	2,31
I-35 *	diméthyl	Hydroxy-1 diméthyl-3,6	1,75	-	2,19	2,28
I-37	diméthyl-	Hydroxy-3 diméthyl-1,6	1,72	2,52	-	2,30
III-17 *	diméthyl-	p-nitrobenzoxy-1 diméthyl-3,6	1,68	-	2,31(6)	-
III-18 *	diméthyl-	p-nitrobenzoxy-3 diméthyl-1,6	1,79	2,64	-	2,33
III-19	diméthyl-	nitro-2	1,66	-	-	-
III-20	diméthyl-	dinitro-2,7	1,75	-	-	-
III-21	diméthyl-	nitro-2 diméthyl -3,6	1,62	-	2,62	2,33
I-54 *	diméthyl	dibenzo-3,4,5,6	1,77	-	-	-

III-22*	-	méthyl-3	-	-	2,30	-
I-46 *	-	diméthyl-3,6	-	-	2,32(6)	-
I-47 *	-	diméthyl-1,6	-	2,27	-	2,33
III-23	oxo -	méthyl-1	-	2,91	-	-
III-24	oxo -	méthyl-3	-	-	2,44	-
I-49 *	oxo -	diméthyl-1,6	-	2,92	-	2,47
I-48	oxo -	diméthyl-3,6	-	-	2,44(6)	-

* Spectre mesuré en solution diluée.

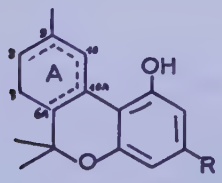
APPENDICE

INTERPRETATION DES SPECTRES DE MASSE

La spectrométrie de masse des constituants du hachich et de produits voisins, tous caractérisés par une partie terpénique et un cycle aromatique peu sensible aux fragmentations, a été récemment étudiéepar le groupe de DJERASSI(32) et par celui de KORTE(33). Nous avons pu transposer les résultats obtenus par ces auteurs en série méthylée, et en particulier l'étude des tétrahydrocannabinols isomères, et les comparer aux observations que nous avions faites en série chroménique. Dans cette perspective, nous résumerons schématiquement les travaux antérieurs.

1 - Rappel des résultats antérieurs concernant les tétrahydrocannabinols

Des travaux relatifs aux tétrahydrocannabinols naturels a-1 et-2 et synthétiques a-3 et 4, nous retiendrons les faits suivants:



a-1 $\Delta^{8(9)}$
a-2 $\Delta^{9(10)}$
a-3 $\Delta^{10(10A)}$
a-4 $\Delta^{6A(10A)}$

R= n C_5H_{11}

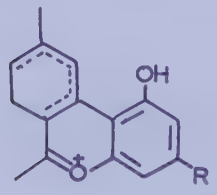
- Les spectres des quatre tétrahydrocannabinols isomères montrent les mêmes principales fragmentations, mais les intensités relatives des pics correspondants dépendent fortement de la position

de la double liaison dans le cycle A.

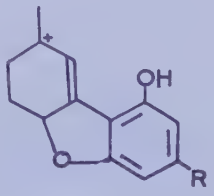
- L'intensité du pic moléculaire,(M), est d'autant plus faible qu'est plus intense le pic (A) résultant de la perte d'un méthyle, vraisemblablement à partir du groupe gem-diméthyle ; l'ion résultant, a-5 serait d'autant plus fortement stabilisé que la double liaison pourrait contribuer à la délocalisation de la charge. L'isomère a-3 pourrait également perdre le méthyle en position allylique en C-9.

- Une fragmentation importante, commune à tous les monoterpènes, est la perte d'un radical isopropyle ; elle conduit ici par exemple à l'ion a-6. L'intensité du pic (B) correspondant varie comme le pic moléculaire.

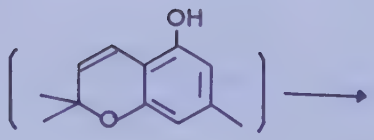
- Un pic(C), qui est le pic de base de l'isomère a-1, est interprété comme le résultat d'un mécanisme "rétro-diénique" dans le cycle A, suivi de la perte d'un méthyle, conduisant à l'ion a-8. L'intermédiaire a-7 n'apparaissant pas dans les spectres des trois autres isomères, il est possible que la fragmentation suive un cours différent.



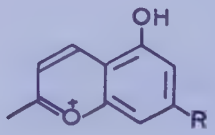
a-5



a-6



a-7



a-8

- La chaine latérale, enfin, se coupe en position benzylique pour donner les pics M-56 et M-57 (perte de butène et d'un radical butyle)

2 - Spectres de masse des isomères I-4, 14, 8, et 15 et dérivés

- Les spectres de masse des produits I-4 et 14 montrent les mêmes fragmentations que les tétrahydrocannabinols homologues a-4 et a-3 respectivement*. Les fragments correspondant aux ions a-5, a-6, a-8 (R=CH_3) interviennent avec des intensités relatives voisines dans les deux séries.

- Les spectres des isomères chroméniques I-8 et -15 présentent comme pic de base le fragment M-15, dont l'intensité relative est considérable (% $\Sigma_{40} > 70$). Les fragmentations (B) et (C) ne sont pas décelables. Les pics les plus remarquables, bien que de faible intensité relative, sont les pics (D), M-31 , et (E), M-57. Ces pics interviennent avec des intensités comparables dans les spectres des isomères dibenzopyranniques I-4 et -14.

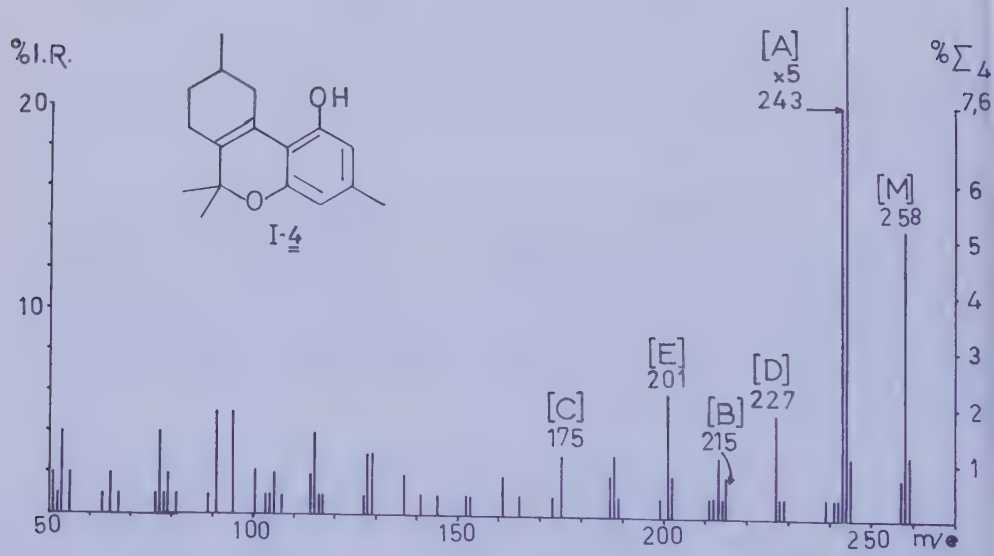
- Les acétates des produits I-4, 8 et 15 perdent un méthyle selon la fragmentation A. La perte de cétène (M-42) caractéristique des acétates de phénol, (32), se fait à partir de l'ion moléculaire ou de l'ion M-15, comme le montrent la présence d'ions métastables M^* 207,3 (calc.207,19 pour 285 → 243) dans les spectres des acétates de I-4 et 15.

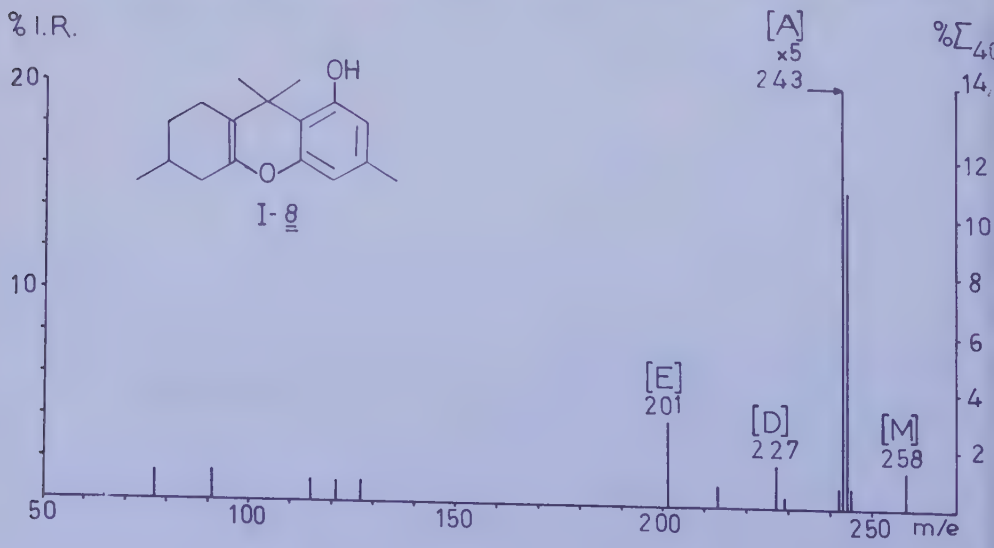
---

* les pics correspondant à la rupture de la chaine pentylée n'apparaissent effectivement pas.

PLANCHE a-A

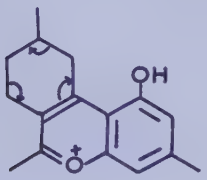
SPECTRES DE MASSE DES ISOMERES I-4 et I-8



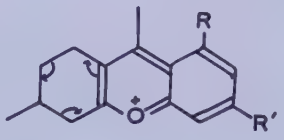


Interprétation des pics (D) et (E)

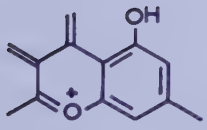
- Le pic (E) peut s'interpréter comme M-15-42, résultat d'un mécanisme rétro-diénique dans le cycle A à partir de l'ion a-5 ou de ses isomères a-9 et a-10, fournissant les ions a-11, 12 et 13



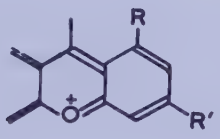
a-5 m/e243



a-9 R = OH R' = CH_3
a-10 R = CH_3 R' = OH



a-11 m/e201

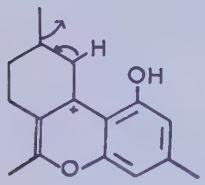


a-12 et -13

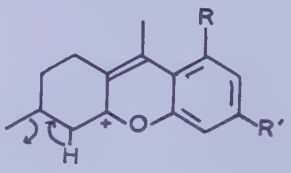
Le spectre de l'acétate de I-4 présente un pic métastable M^* = 166,4 (calc. 166,25 pour 243 ⟶ 201) ce qui est en faveur de cette interprétation.

- Le pic (D), M-31, pourrait résulter de la perte du méthyle alicyclique en C-9 sous forme de méthane à partir des ions a-5, 9 ou 10. En écrivant ces ions sous les formes résonantes a-14, 15 ou 16, on voit qu'une telle fragmentation entraînerait une stabilisation supplémentaire de la charge. Malheureusement, nous n'avons pas pu

déceler la présence d'ions métastables correspondant au passage 243 ⟶ 227 et cette interprétation reste donc spéculative. Toutefois,



a-14

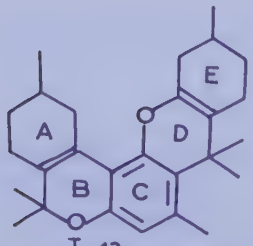


a-15 ou 16

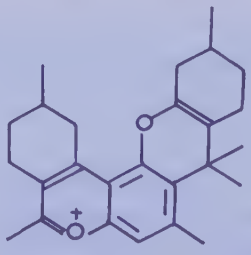
on remarque dans les spectres des tétrahydrocannabinols a-3 et a-4 publiés par Korte, la présence d'un pic M-31 (m/e 283) de faible intensité qui ne paraît pas être présent dans les spectres des isomères a-1 et a-2 pour lesquels la fragmentation précédente serait évidemment impossible.

3 - Autres résultats

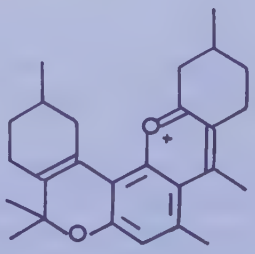
Produit I-13* : le spectre se compose de peu de pics. En dehors du pic de base résultant de la fragmentation (A) et qui est très intense (il conduit, par exemple, aux ions a-17 ou a-18), les pics les plus remarquables sont des pics m/2e, reconnaissables à leur pics isotopique situé à une demi-unité de masse de plus.



I-13



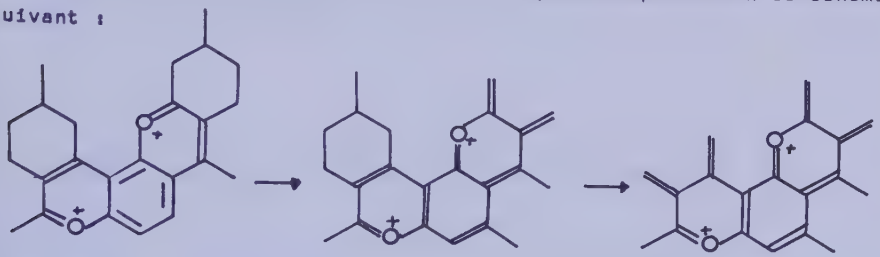
a-17



a-18

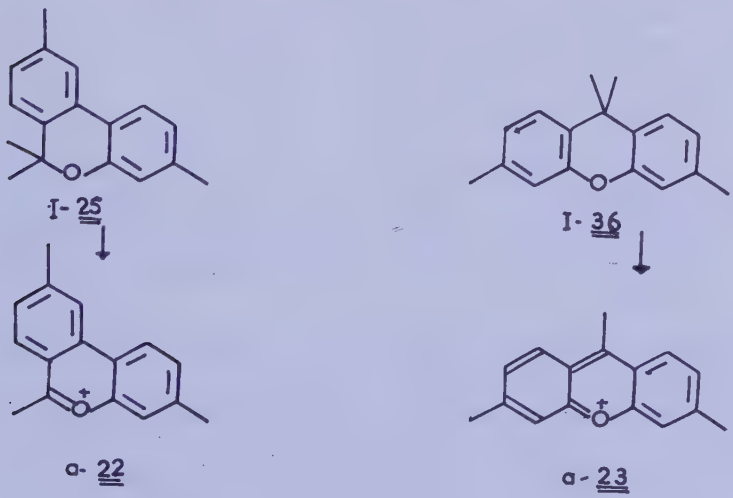
* Nous n'écrirons, pour plus de commodité, que l'une des trois formules possibles pour ce produit (voir p. 26)

Les pics m/2e correspondent à des fragments de masse 362, 320, 278 et 238, et leur filiation est prouvée par la présence d'ions métastables M^*= 141,5 (calc.141,4 pour 181→160), 120,8 (calc.120,7 pour 160 → 139) et 102 (calc.101,9 pour 139 — 119). L'ion moléculaire doublement chargé n'apparait pas, mais la filiation des ions pourrait être expliquée par la répétition des fragmentations (A)(M-15) et (E)(M-15-42), par exemple selon le schéma suivant :



α-19 (362) α-20 (320) α-21 (278)

- Produits de déshydrogénation I-25 et-36 : la comparaison des spectres des produits I-25 et 36 ne permet pas de distinguer ces deux isomères. Cependant, l'intensité du pic de base, dû à la fragmentation (A), comparée à celle du pic moléculaire, est de 5 à 1 dans le cas de I-25, de 17 à 1, dans le cas de l'isomère I-36.



I-25 I-36

α-22 α-23

En conclusion, on peut dire que la spectrométrie de masse conduit dans les deux séries, dibenzopyrannique et chroménique à des fragmentations comparables, qui peuvent dans certains cas s'interpréter de façon simple. Une étude précise du mécanisme de ces fragmentations demanderait des produits marqués, dont la synthèse est possible par les méthodes à notre disposition ; l'analyse des spectres de masse est en bon accord avec nos autres résultats et confirme notre étude structurale.

TABLEAU a - B

Spectres de masse des produits I-4, 14, 8 et 15 et acétates*

	I-4	Acétate	I-14	I-8	Acétate	I-15	Acétate
M	258 (5,3)	300 (5,9)	258 (1,5)	258 (1,5)		258 (1,4)	
M' (M-42)		258 (0,9)			258 (0,6)		258 (0,6)
A (M-15)	243 (37,8)	285 (21,9)	243 (6,8)	243 (73,0)	285 (7,7)	243 (72,5)	285 (13,4)
A'(ou E) (A-42)		243 (21,9)			243 (59,1)		243 (29,6)
B (M-43)	215 (0,8)	257 (0,9)	215 (3,7)				
B' (B-42)		215 (1,1)					
C (M-83)	175 (1,1)	175 (1,3)	175 (4,4)				
D (M-31)	227 (1,9)	227 (2,9)	227 (0,4)	227 (0,7)	227 (1,2)	227 (0,7)	227 (0,9)
E (A-42)	201 (2,3)	201 (1,5)	201 (1,5)	201 (2,9)	201 (3,0)	201 (2,9)	201 (1,8)

* Les chiffres entre parenthèses sont les intensités mesurées en % de l'ionisation totale (Σ 40)

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

- L'indication cf(x) renvoie à un tableau du texte.

- Les spectres infra-rouge (I.R.) ont été mesurés sauf indication contraire dans le chloroforme avec un spectrophotomètre BECKMAN IR-5A. Quelques uns ont été mesurés à l'état solide en pastille de bromure de potassium (KBr) ou en solution dans le tétrachlorure de carbone (CCl_4). Nous indiquons la position des bandes fonctionnelles et de certaines bandes caractéristiques. Les bandes "hydroxyle" (OH libre et lié) seront simplement mentionnées (ν (OH)).

- Les spectres ultra-violets (U.V.) ont été mesurés avec un spectromètre photo BECKMAN DK-2 dans l'éthanol 95 %.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) ont été enregistrés sur un appareil VARIAN A-60, à 60 MHz et sauf indication contraire dans le deutériochloroforme. Le tétraméthylsilane est pris comme référence interne et les déplacements chimiques sont exprimés en unités δ (p.p.m.). Les spectres sont calibrés, chaque fois que possible, entre le TMS et le signal du chloroforme (436Hz à 60MHz). Les constantes de couplage sont obtenues par une analyse au premier ordre.

- Les spectres de masse (S.M.) ont été mesurés à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, soit sur un appareil ATLAS CH-4, soit sur un appareil à haute résolution A.E.I. MS-9 (injection directe).

- Les pouvoirs rotatoires des produits ont été mesurés sur polarimètre automatique JOUAN dans le chloroforme.

- Les microanalyses ont été effectuées par la division de Strasbourg du Service Central de Microanalyse et à Paris par le Service Central. (C.N.R.S.)

- Les points de fusion ont été mesurés au microscope à platine chauffante REICHERT sauf ceux marqués F cap, pris en capillaire ou F kof, pris au banc chauffant de KOFLER.

- Par traitement ou extraction de la manière habituelle, nous entendons une extraction par plusieurs portions d'éther après dilution à l'eau, puis un ou plusieurs lavages avec une base ou un acide dilués, ensuite lavage à l'eau jusqu'à neutralité puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, enfin séchage rapide au sulfate de sodium, filtration sur coton et évaporation sous pression réduite.

- Dans l'enchainement des opérations décrites, nous avons cherché à restituer un ordre logique à l'intérieur des différents paragraphes ; le numéro des chapitres et paragraphes correspondant aux détails expérimentaux se trouve au bord extérieur droit des pages.

Techniques chromatographiques (Ch.I-2)

a) Sur colonne (Gel de silice MERCK 0,05 - 0,20 mm)

Le mélange à séparer (1à50g) est chromatographié sur 50 fois son poids d'absorbant, la polarité de l'éluant est augmentée progressivement entre l'éther de pétrole 40-60° (EP) et le benzène (Bz), puis le benzène et l'éther éthylique (Et_2O).

b) Sur plaque préparative :

Les plaques de dimension 18 x 24 cm sont préparées par application manuelle d'une suspension d'un mélange de gel de silice G (MERCK) et de gel de silice HF-254 (MERCK) 10:15, séchage et activation. Le produit (10 à 300 mg) est appliqué sur la ligne de base par spots jointifs en solution dans le chloroforme ; après un ou plusieurs développements dans le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle approprié, la plaque est révélée à l'ultraviolet, découpée en bandes et éluée à l'éther,

c) Chromatographie en phase gazeuse

- L'appareil utilisé est un "CHROMAGAS" Profit, à détecteur à ionisation de flamme, équipé en programmation de température,
- La colonne est une colonne analytique 3% SE30 sur "chromosorb-W". Le gaz vecteur est l'azote,
- Les produits sont injectés en solution dans le sulfure de carbone à 180°C, le gradient de température est d'environ 4° par mn,
- L'évaluation des aires des pics enregistrés a été faite par une méthode de triangulation,

Réaction colorée à la N-chloro-dichloro-2,6 quinone imine

Réactifs : solution méthanolique à 0,3% et potasse alcoolique 5%

Essai : quelques cristaux ou une goutte sont traités par les deux réactifs, une coloration bleu , bleu -vert ou vert foncés est considérée comme réaction positive, une coloration vert sale ou jaune est négative,

Réaction positive : m-crésol, 2,5 xylénol, 2,6 xylénol,

thymol, α naphtol, o-phényl - phénol.

Réaction négative : p-bromo-phénol, p-chlorophénol, p-hydroxyacétophénone, p-nitrophénol, 3,4-xylénol, β-naphtol, oestrone, estradiol.

Polyphénols : l'acide dihydroxy-3,5benzoïque, l'orcinol et le phloroglucinol donnent une coloration violette.

Condensation de la pulégone et de l'orcinol (CH.II-O)

Produits de départ

Pulégone GIVAUDAN redistillée, $[\alpha]_D = +24°$
Orcinol FLUKA (purum) sublimé sous 0,01 mm
Oxychlorure de phosphore : PROLABO fraichement distillé.

Condensation proprement dite

Effectuée selon la recette d'Adams (61) sous atmosphère d'azote. Nous décrirons deux opérations :

mélange 1 : pulégone 35 g(0,23M)
orcinol 25g(0,20M)
$POCl_3$ 9,8g(0,064M)
R : 49,6g(96%)*

mélange 2 : pulégone 26g (0,17M)
orcinol 21g(0,17M)
$POCl_3$ 8,5g(0,055M)
R : 34,8g(80%)

Opérations d'isolement

La séparation primaire sur colonne est représentée schématiquement par les fractogrammes F1 et F2. Les fractions représentées en grisé ont pu être amenées à cristalliser et les produits correspondants ont été isolés par recristallisation. Les fractogrammes F1 et F2 montrent un certain parallélisme, on y distingue quatre fractions principales qui ont été analysées séparément. Les fractions de têtes et les fractions très polaires n'ont pas été étudiées.

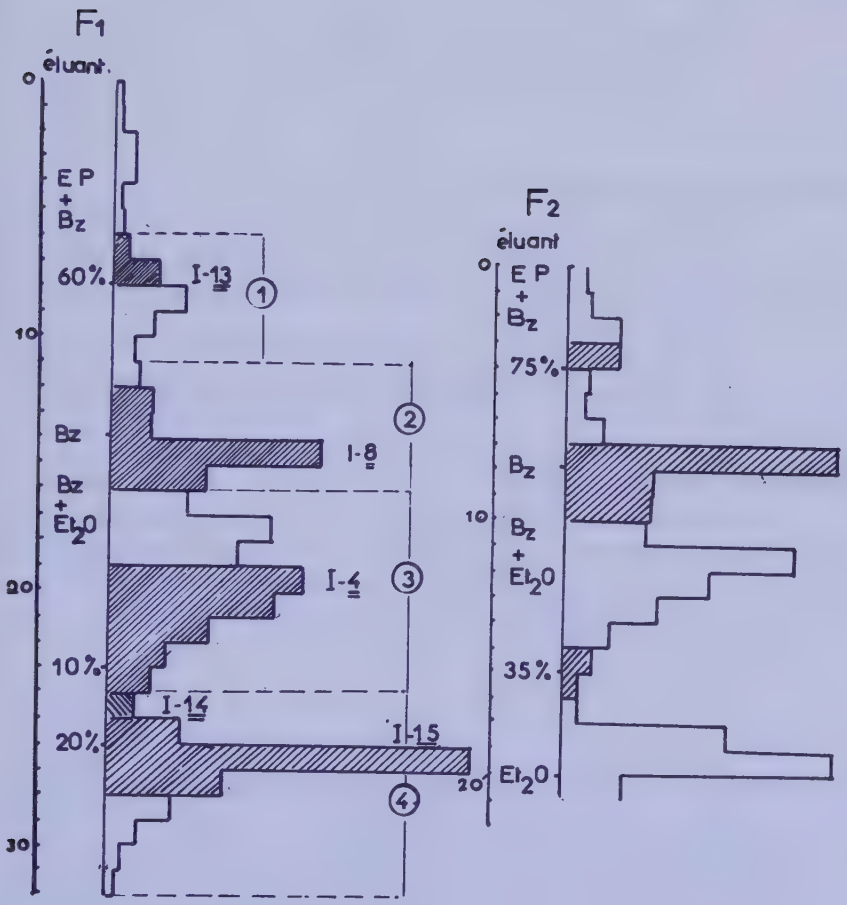
---

* Calcul basé sur la condensation mole à mole M = 258

PLANCHE e-A

(Ch.II-D)

FRACTOGRAMMES DES MELANGES DE LA CONDENSATION D'ADAMS



(Ch.II-0)

Analyse du mélange réactionnel par chromatographie gazeuse

Préparation des échantillons

- éthers de triméthylsilyle : la méthode choisie utilise l'hexaméthyldisilazane catalysé par 10% de triméthyl chlorosilane dans la pyridine.
- éthers de méthyle : selon (45).
- mélange réactionnel : fraîchement préparé, et distillé en tube à boules sous 0,01 mm ; après traitement il ne montre plus de bande OH en I.R.

Analyse de mélanges témoins

- Nous avons injecté séparément et en mélange les éthers de triméthylsilyle des produits I-4, 8 et 15. L'évaluation quantitative est très grossière, du fait du recouvrement partiel des pics dans les conditions utilisées.
- L'ordre d'élution des éthers de triméthylsilyle est toujours I-4, I-8, I-15, ils sont détectés pour des températures de four comprises entre 210 et 230°.

Analyse du mélange réactionnel

La fraction centrale, correspondant aux produits de volatilité comparable montre 5 pics ; les trois plus importants correspondent aux éthers de I-4, 8 et 15. Le mélange réactionnel méthylé est moins bien séparé encore.

(Ch.II-1)

Analyse des différentes fractions et caractérisation des produits

a) Fraction ① : 8 à 10% du mélange total

Nous n'avons retenu de cette fraction que les mélanges partiellement cristallisés contenant le produit I-13 (2 à 3% du mélange total)

Isolement du produit I-13

Recristallisation dans le méthanol

constantes physiques : cf(I-0)

Analyse $C_{23}H_{36}O_2$ (392,56) Calc. % : C 82,60 H 9,24

Tr : 82,67 9,29

b) Fraction ② : 15 à 25% du mélange total

Le produit I-8 a été isolé par recristallisation dans l'éther de pétrole, les constituants mineurs n'ont pas été examinés.

Isolement du produit I-8

Recristallisation dans l'éther de pétrole et sublimation sous 0,02mm; constantes physiques : cf(I-C)

Analyse $C_{17}H_{22}O_2$ (258,35) Calc.% : C 79,03 H 8,58

Tr : 78,97 8,51

Solubilités : s. EtOH, Ac., Chf ; ins. CCl_4

Acétate du produit I-8

Préparé par acétylation pyridinée ; purifié par sublimation sous 0,01 mm.

Constantes physiques : cf(I-C)

Analyse $C_{19}H_{24}O_3$ (300,38) Calc. % : C 75,97 H 8,05

Tr : 75,96 8,10

Solubilités : s.EtOH (3 à 4%), Ac.

Ether méthylique du produit I-8

Préparé selon (45)

Le produit obtenu est purifié par filtration sur une courte colonne de silice. Rendement 80%.

F = 92-97° ; $[\alpha]_D$ = +33°

I.R. : ν (C=C) 1705 cm^{-1}

U.V. : λ.max (ε) : 245 (ép), 275 (1400), 284 mμ (1200)

R.M.N. : (CH_3-CH)1,00(d)(J=5Hz) ; (CH_3-C-Ar)1,45(s) ; 1,47(s) ; (CH_3-Ar)2,23(s) ; (CH_3-O)3,77(s) ; (H-Ar)6,29(sL)(2) ; (imp)1,35 ; 3,12 ppm.

c) Fraction ③ 30 à 40% du mélange total

Eluées de la chromatographie primaire sous forme d'huiles rosées, les fractions les plus polaires n'ont cristallisé qu'au bout d'un an. 25% du mélange total a pu être amené à cristalliser et ont fourni le produit I-4 (représentant environ 80% de ces mélanges d'après la chromatographie gazeuse). Les fractions moins polaires contiennent au moins cinq produits (d'après la chromatographie gazeuse), dont le produit I-4 et un produit A. Ces deux der-

niers produits se séparent difficilement sur une plaque ordinaire, leurs p-nitrobenzoates se distinguent mieux mais les dérivés n'étant pas cristallisés nous n'avons pas poursuivi la séparation par cette méthode.

Isolement du produit I-4

Il représente environ 25% du mélange total; il est obtenu par recristallisation dans l'éther de pétrole. L'échantillon analytique est sublimé et recristallisé (écailles blanches ou roses, autoxydables)

Constantes physiques : cf(I-B)

Analyse $C_{17}H_{22}O_2$ (258,35) Calc.% : C 79,03 H 8,58

Tr : 78,76 8,48

Acétate du produit I-4

Obtenu par acétylation pyridinée, recristallisation dans l'alcool et sublimation sous 0,01mm. L'échantillon analytique est à nouveau cristallisé dans l'alcool.

Constantes physiques : cf(I-B)

Analyse $C_{19}H_{24}O_3$ (300,38) Calc.% : C 75,97 H 8,05

Tr : 76,09 7,92

Solubilités : s.EtOH(1à2%), Ac(20%)

Isolement du produit A : Ce produit représente environ 5% du mélange total;isolé en petite quantité par chromatographie en couche mince.

Huile colorée

IR : ν (OH), max 1623, 1575, 1457 (L) cm^{-1}

UV : λmax : 277 mμ

RMN : (CH_3-Ar) 2,15(s)(3) ; (H-Ar) 6,13(s.L.)(1) et 6,32 (s.L.)(1)ppm

Réaction colorée positive à la N-chloro dichloro-2,6 quinone-imine

Acétate du produit A

Obtenu par acétylation pyridinée, il n'a pas cristallisé.

IR : ν (C=O) 1761 cm^{-1}

UV : λmax : 268, 275, 302 mμ

RMN : (CH_3-) 2,24(s.L.)(6) ; (H-Ar) 6,39(s.L.)(1) et 6,60(s.L.)(1)ppm

d) Fraction ④ 25 à 30% du mélange total

Trois produits I-14, 15 et 16 ont été isolés. Le produit I-14 cristallise dans les premières fractions éluées. Le produit I-15

est obtenu à l'état cristallisé, en dissolvant le mélange dans l'éther de pétrole et en recristallisant à basse température. Quand plus rien ne précipite, on chromatographie à nouveau les eaux mères. On récupère une nouvelle quantité de produit I-$\underline{14}$ puis de produit I-$\underline{15}$. On répète cette opération, puis on acétyle les fractions les plus polaires. On isole par chromatographie l'acétate de I-$\underline{15}$, puis l'acétate de I-$\underline{16}$. En revanche, par chromatographie des fractions polaires du mélange et chromatographie en couche mince, nous n'avons pu obtenir le produit I-$\underline{16}$ à l'état de pureté.

Isolement du produit I-$\underline{14}$: 3 à 4% du mélange total

Il est obtenu pur par recristallisations successives dans l'éther de pétrole

Constantes physiques : cf(I-D)

Analyse $C_{17}H_{22}O_2$ (258,35) Calc.% : C 79,03 H 8,58

Tr : 79,17 8,63

Isolement du produit I-$\underline{15}$: voir addendum p 127

Acétate du produit I-$\underline{15}$

Obtenu par acétylation pyridinée, il n'a pas cristallisé. L'échantillon de référence est microdistillé sur "doigt" sous 0,01mm (deux fois). Il se dégrade à l'air en donnant des produits plus polaires.

Constantes physiques : cf(I-C)

Ether méthylique du produit I-$\underline{15}$

Préparé selon (45), il est purifié par chromatographie en couche mince. (rendement ∿ 70%). Il n'a pas été obtenu à l'état cristallisé.

IR : ν (C=C) 1712 cm^{-1}

UV : λ max ( ) : 247(4100), 283 mμ (2900)

RMN : (CH_3-CH) 1,02(d)(3)(J=5Hz) ; (CH_3-C-Ar) 1,43(s)(3) et 1,45(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,46(s)(3) ; (CH_3-O) 3,73(s)(3) ; (H-Ar) 6,26(d)(1)(J=2,5Hz) et 6,41ppm(d)(1)(J=2,5Hz).

Acétate du produit I-$\underline{16}$: ce produit a été isolé à raison de 2,5% du mélange total.

Huile incolore, purifiée par chromatographie en couche mince et microdistillation sur "doigt". Il se dégrade comme l'acétate de I-$\underline{15}$.

Constantes physiques : cf (I-B)

Analyse $C_{19}H_{24}O_3$(300,38) Calc.% : C 75,97 H 8,05

(Ch.II-1)

Tr % : C 75,75 H 8,47
76,23 8,43

Obtention du produit I-16 par hydrolyse de son acétate

125 mg d'acétate sont chauffés à reflux dans 1 ml de potasse méthanolique à 5% pendant 1 heure. On isole de la manière habituelle et purifie par chromatographie préparative en couche mince.
Constantes physiques : cf (I-B)
S.M. : (M)258(40) ; (A)243 P.b. ; 201(30) ; imp.422, 420, 405, 281

m-Nitrobenzène-sulfonate de I-16 : "méthode à la triéthylamine"

L'estérification est conduite en traitant à température ordinaire 1 équivalent de phénol par 1,2 équivalent de chlorure d'acide et 1,2 équivalent de triéthylamine anhydre dans l'acétate d'éthyle Cette méthode est beaucoup plus rapide dans la plupart des cas que la méthode conventionnelle à la pyridine (benzoates, p-nitrobenzoate, toxylates etc..) (118). Le produit est isolé par dilution à l'eau, éventuellement après filtration du chlorydrate d'amine, et traitement habituel.

Dans notre cas, le produit obtenu est dissous dans le benzène et filtré sur une courte colonne de silice. Il n'a pas été obtenu à l'état cristallisé.
IR : ν max 1385, 1355)cm^{-1}
UV : λmax (ε) : 246(8000) , 271 (ép), 281 mμ (ép)
RMN : (CH_3-CH) 0,97(d)(3)(J=5,5Hz) ; (CH_3-C-O) 1,08(s)(3) et 1,35(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,58(s)(3) ; (H-Ar) 6,26(dL)(1)(J=2,5Hz) et 6,44 (dL)(1)(J=2,5Hz),

Synthèse du produit I-4 (Hydroxy-1, tétraméthyl-3,6,6,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne)

Méthyl cyclohexanone-3 carboxyle d'éthyle-4, I-1

D'après (19) UV : λmax 257 mμ (5300) litt. 255 mμ (8900)(19)

Benzopyrone I-3 (Hydroxy-1 diméthyl-3,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyrone)

Selon Adams (36)
L'échantillon analytique est recristallisé dans le méthanol et sublimé sous 0,01 mm

(Ch.II,1)

IR (Kbr) : ν (C=O) 1680(L) ; ν_1 (Ar) 1620 cm^{-1}

UV : λ max (ε) 217(ép; 15000), 256 (ép) , 325 mμ (13800)

Analyse $C_{15}H_{16}O_3$ (244,28) Calc.% : C 73,75 H 6,60

Tr : 73,75 6,51

Très peu soluble dans les solvants usuels.

Acétate de la benzopyrone I-3

Acétylation par Ac_2O/AcONa comme (36)

F = 133-134°

IR : ν (Ac) 1768, ν (C=O) 1709, ν_1(Ar) 1630 cm^{-1}

UV : λ max (ε) 235(ép), 246(4800), 289(12600), 303 mμ (ép)

RMN : (CH_3-CH) 1,08(d)(3)(J=5Hz) ; (CH_3-CO) 2,29(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,47(s)(3) ; (H-Ar) 6,60(d)(1)(J=2Hz) et 6,98(d)(1)(J=2Hz),ppm

Produit I-4 (racémique) - acétate

Préparé selon ADAMS (36) le benzopyranne brut a été purifié par chromatographie, puis acétylé. L'échantillon analytique est sublimé et recristallisé dans l'éthanol.

F = 125-126,5° Litt. 124° (60)

IR : (Chf) ou (KBr) identiques à ceux de l'acétate dextrogyre

UV : λ max(ε) 223(33000), 260 (ép), 266(9200), 272(ép), 303 mμ(5200)

Isomérisation acide du produit I-14

a) 6 mg de produit I-14 de pureté analytique sont chauffés avec 0,5 ml d'acide formique anhydre au bain-marie le temps nécessaire à leur dissolution (qq mn). On extrait de la manière habituelle, on reprend dans l'éther de pétrole et on ajoute un germe du produit I-4. F après recristallisation = 101-102,5° non abaissé par le produit I-4

IR (KBr) : identique à celui du produit I-4

A titre de contrôle, le produit I-4 placé dans les mêmes conditions, est récupéré inchangé F= 103-104° non abaissé par un échantillon non traité.

b) par RMN

Le spectre du produit I-14 pris dans l'acide formique, à froid (peu soluble), après un léger chauffage (qq mn au bain-marie) ou après 0,5 h à 70° est celui du produit I-4 pris dans les mêmes conditions :

(Ch.II-1)

(CH_3-CH) 1,02(d)(3)(J=5Hz) ; (CH_3-C-O) 1,25(s)(3) et 1,46(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,20(s)(3) ; (H-Ar) 6,38(s)(2)

Au bout de 5 h, avec les produits I-14 ou 4, il est apparu des pics satellites dont l'intensité reste constante si l'on prolonge le chauffage

(CH_3-) 2,29(s) ; (H-Ar) 6,57(s) et 6,73(s) .

(Ch.II-2)

Déshydrogénation des produits de la condensation

Technique générale : déshydrogénation par le Palladium sur charbon (5%) d'après TODD (69). La substance à déshydrogéner (0,1à1g) est chauffée sous azote avec la même quantité de Pd/C à 310-320° pendant une heure. On extrait à l'éther ou à l'éthanol chaud.

Déshydrogénation du produit I-4, produits I-5 et I-25

a) sans solvant : à partir de 300 mg d'acétate du produit I-4 on isole 95 mg de produit I-25, élué par le mélange EP/Bz 70:30 et 45 mg de produit I-5 élué par le mélange Bz/Et_2O 95:5

b) à reflux du xylène : 1 g de produit I-4 et 500 mg de Pd/C 5% dans 5 ml de xylène sont chauffés à reflux pendant 24 h. On obtient le produit I-5 mélangé au produit de départ ; la séparation est difficile.

Produit I-5 : purifié par microdistillation sur "doigt"
Constantes physiques : cf(I-G)
IR : ν (OH), ν(Ar) 1625,1586 cm^{-1}
UV : λ max (ε)284(16800), 297 mμ (ép) Litt. 282 mμ(14700) (69)
λ min 249 mμ Litt. 250 mμ

p-Nitrobenzoate de I-5
Obtenu par la méthode à la triéthylamine ; recristallisé dans l'alcool
F = 216,5-222° Litt. 215-216 (69)
RMN : cf(I-G)

Produit I-25 : sublimé sous 0,01mm
Constantes physiques : cf(I-E)

(Ch.II-2)

Analyse $C_{17}H_{18}O$ (238,31) Calc.% : C 85,67 H 7,61
Tr : 85,56 7,67

Déshydrogénation du produit I-14

17 mg de produit de pureté analytique ont fourni 6 mg d'un mélange comparé par chromatographie "fonctionnelle" sur plaque (acétylation) aux produits I-5 et I-25 ; ces deux produits sont présents dans le mélange.

Synthèse du produit I-25 (tétraméthyl-3,6,6,9 dibenzopyranne)

Benzopyrone I-27, (diméthyl-3,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyrone) Selon ALLES (72). L'échantillon analytique est obtenu par sublimation
F = 104,5-105,5° Litt. 105-106° (72)
IR : ν (C=O) 1698 ; ν_1(Ar) 1621 cm-1
UV : λ max (ε) 242(ép), 277(11100), 285(11200), 306(ép), 314mμ (11500)
RMN : (CH_3-CH) 1,12(d)(3)(J=6Hz) ; (CH_3-Ar) 2,40(s)(3) ; (C2-H) 7,05(dL)(1)(J=8Hz) ; (C4-H) 7,10(s.L.) (1) ; (C1-H) 7,43(d)(1) (J=8Hz)
Analyse $C_{15}H_{16}O_2$ (228,28) Calc. %: C 78,92 H 7,06
Tr : 78,82 6,91

Dibenzopyrone I-28 (diméthyl-3,9 dibenzopyrone)
Par déshydrogénation de la benzopyrone I-27 par le palladium sur charbon selon TODD (69) ou par le soufre selon ADAMS (36),
F = 138-141°
IR : ν (C=O) 1727 ; ν_1(Ar) 1623 cm^{-1}
UV : λ max (ε) 232(ép), 239(30500), 265(12500), 275(14000), 287 (8900), 299 (9300), 315 mμ (8900)
RMN : (CH_3-Ar) 2,44(s)(3) et 2,53(s)(3) ; (C1-H) 8,28(d)(1)(J=8Hz)

Dibenzopyranne I-25 synth.
La méthylation de la dibenzopyrone I-28 est faite selon Adams (36) ; l'échantillon de référence est obtenu par sublimation. Il est identique au produit I-25 désh.
F : 76,5-78° F(mélange avec I-25 désh.) = 75,5-77,5°
IR : identique à celui d'un échantillon du produit I-25 désh.

Déshydrogénation du produit I-16 Produits I-29 et I-30

La déshydrogénation est effectuée sur l'acétate du produit I-16. Elle fournit un mélange d'au moins 6 produits, séparables par chromatographie en couche mince. Le produit principal est le produit I-29.

Produit I-29

Purifié par microdistillation sur "doigt".

Constantes physiques : cf(I-E)

Synthèse du produit I-30 (Hydroxy-3 tétraméthyl-1,6,6,9 dibenzopyranne)

Bromo-2 p-tolunitrile

Préparé à partir de la Bromo-2 p-toluidine d'après Org. Synth(119). A partir de 18,6 g d'amine (0,1 mole) on obtient 9,8 g de nitrile (50%)

IR : ν(C≡N) 2237 cm^{-1}

Acide Bromo-2 p-toluique I-33

On hydrolyse le nitrile par la soude éthanolique (12o). Le produit est recristallisé dans l'alcool aqueux.

F = 140-142,5° Litt. 141-142°

IR : ν (C=O) 1706 cm^{-1}

RMN : (CH_3-Ar) 2,35(s)(3) ; (C5-H) 7,16 (dL)(1)(J=8Hz) ; (C3-H) 7,52 (s L)(1) ; (C6-H) 7,92(d)(1)(J=8Hz) ; (H-OCO) 11,15ppm(sL)(1)

On obtient également une petite quantité de l'amide F Kof : 175° Litt. 175-176°

Dibenzopyrone I-32 (Hydroxy-3 diméthyl-1,9 dibenzopyrone)

Préparé selon Adams (73) - rendement 28%

F = 292-295° (peu net) Litt. 311° (Bloc Maquenne)

Acétate de la dibenzo-pyrone I-32

Le produit préparé en milieu Ac_2O/AcONa est recristallisé dans le méthanol

F = 171-176,5° Litt. 175-176° (73)

IR : ν(Ac) 1776, ν (C=O) 1736, ν_1(Ar) 1721 cm^{-1}

UV : λ max (ε) 274(13600) ; 316 mμ (6600)

RMN : (CH_3-CO) 2,29(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,48(s)(3) et 2,77(s)(3) ; (H-Ar) 6,87(d)(1)(J=2,5Hz), 6,98(d)(1)(J=2,5Hz), 7,30(dL)(1)

(J=8Hz), 8,00(sL)(1) 9,25(d)(1)(J=8Hz)

Analyse $C_{17}H_{14}O_4$ (282,28) Calc.% : C 72,33 H 5,00
Tr : 72,31 4,81

Produit I-30 synth .

Obtenu par la méthode habituelle (36) à partir de la dibenzopyrone I-32, le produit est recristallisé dans l'acide acétique 50%- rendement 60%.

F = 157-159,5°

IR : ν(OH), ν(Ar) 1614, 1592, 1480 cm^{-1}

UV : λmax (ε) 276 (ép), 281(15300), 308mμ(12100)

(CH)
λmax(ε) 274(12400), 280(13200), 311mμ(10400)

RMN :(CH_3-C-O) 1,56(s)(6) ; (CH_3-Ar) 2,38(s)(3) et 2,61(s)(3) ; (H-Ar) 6,39(s)(2) , 7,23(sL)(2) et 7,52 ppm(sL)(1).

SM : (M)254(9,6% Σ_{40}) ; (M-15) 239 P.b. (50,3% Σ_{40})

Analyse $C_{17}H_{18}O_2$ (254,31) Calc.% : C 80,28 H 7,13
Tr : 80,03 7,37

Acétate du produit I-30

Obtenu par acétylation pyridinée sous forme d'une huile.

IR : ν(C=O) 1755 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 267(16600),273(16300), 305mμ(9100)

RMN :(CH_3-C-O) 1,55(s)(6) ; (CH_3-CO) 2,26(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,37(s)(3) et 2,66(s)(3) ; (H-Ar) 6,65(s)(2), 7,15(sL)(2) et 7,55ppm(sL)(1)

p-Nitrobenzoate du produit I-30 synth

Obtenu par acylation pyridinée (5), après un reflux de 32 h, il est recristallisé dans l'éthanol.

Aiguilles jaune citron F=150-152,5°

IR (KBr) : ν(C=O) 1748, ν(Ar) 1610, 1605 cm^{-1}

UV : λmax (ε) 235(ép), 267(28000), 300 mμ (12000)

RMN :(CH_3-C-O) 1,58(s)(6) ; (CH_3-Ar) 2,39(s)(3) et 2,70(s)(3) (H-Ar) 6,76(s)(2), 7,16(s)(2), 7,53(s)(1), et 8,31ppm(s)(4),

Isolement du produit I-30 désh.

Le produit identifié par chromatographie "fonctionnelle" (acétylation sur plaque, au produit I-30 synth , est isolé par chromatographie préparative en couche mince.

IR : identique à celui d'un échantillon du produit I-30 synth.

p-nitrobenzoate : obtenu par la méthode à la triéthylamine.

F = 150-152° F(mélange avec p-nitrobenzoate du produit I-30 synth) = 150,5-153°

IR(KBr) : identique à celui d'un échantillon du p-nitrobenzoate de I-30 synth.

Déshydrogénation du produit I-8, produits I-35 et I-36

A partir de 300 mg du produit I-8, on obtient 150 mg de produit I-35 et 34 mg de produit I-36 séparés par chromatographie préparative sur couche mince.

Produit I-35

Purifié par microdistillation sur "doigt"

Constantes physiques : cf(I-F)

IR : ν(OH), ν(Ar) 1638, 1622, 1599 cm^{-1}

p-nitrobenzoate du produit I-35 (Produit III-17)

Obtenu par acylation pyridinée (5), recristallisation dans le cyclohexane, et sublimé sous 0,01 mm

Constantes physiques : cf(I-F)

IR : ν(C=O) 1740 cm^{-1}

Analyse $C_{24}H_{21}O_5N$ (403,42) Calc.% : C 71,45 H 5,25 N 3,47

Tr : 71,64 5,13 3,70

Produit I-36

Recristallisation dans l'alcool. Il a cristallisé par l'addition d'un germe du produit synthétique.

Constantes physiques : cf(I-E)

Analyse $C_{17}H_{18}O$ (238,31) Calc.% : C 85,67 H 7,61

Tr : 85,66 7,99

(Ch.II-2)

Dérivé nitré : Préparé par l'action de l'acide nitrique fumant dans l'acide acétique concentré. Il précipite un solide que l'on peut dissoudre dans le benzène et filtrer sur quelques grammes de silice. F = 165-171°.

Déshydrogénation du produit I-15 , Produits I-37 et I-38

A partir de 1 g du produit I-15, on obtient 756 mg de produit brut d'où l'on isole par chromatographie en couche mince 100 mg de produit I-38, 400 mg de produit I-37 et 160 mg de produit I-35 (UV et IR)

Produit I-37

Isolé primitivement sous forme d'huile, il a cristallisé spontanément au bout d'un an. Il est recristallisable dans l'éther de pétrole.
Constantes physiques : cf(I-F)
IR : ν(OH), ν(Ar) 1629(ép), 1620, 1530 cm^{-1}
SM : (M) 254(18) ; (M-15) 239 P.b.

p-nitrobenzoate du produit I-37 (Produit III-18)
Obtenu par acylation pyridinée au bout de 8 h de reflux, il est recristallisé dans l'alcool
Constantes physiques : cf(I-F)

Produit I-38

Huile incolore obtenue par microdistillation après purification au trinitrobenzène.
Constantes physiques : cf(I-E)
SM : (M)238(10) ; (M-15)223P,b. ; 209(13)
Analyse $C_{17}H_{18}O$ (238,31) Calc.% : C 85,67 H 7,61
tr : 85,71 7,49

Déshydrogénation du produit I-13

160 mg de produit I-13 sont déshydrogénés selon la méthode habituelle On obtient 127 mg d'un mélange de 4 produits séparables par chromatographie préparative sur couche mince. Un produit cristallisé A a été isolé (60 mg)
IR (KBr) : ν(OH), ν(Ar) 1637, 1621, 1572, ν(C-O-) 1181, ν max 818cm^{-1}
UV : λmax 252(ép), 278, 286mμ (ép)
RMN : (CH_3-CH) 1,01-1,06-1,11-1,18 ; (CH_3-C-X)1,76 et 1,78 ;

(Ch.II-2)

(CH_3-Ar) 2,20,2,33 , 2,60 ; (H-O) 4,64(sL) ; (H-Ar) ppm.
Réaction colorée négative à la Nchloro-dichloro-2,6 quinone-imine.

Isolement du Cannabinol à partir de Cannabis sativa

L'extraction de la plante séchée débarassée de ses tiges, par percolations répétées d'éther de pétrole fournit environ 5% de résine. Cet extrait est chromatographié deux fois sur silice, et les fractions centrales rassemblées.
Deux taches très rapprochées apparaissent en chromatoplaque , différemment colorées par la N-chloro dichloro-2,6 quinone-imine, qui sont séparables par chromatographies répétées sur couche mince de silice.
Le produit qui n'est pas coloré par la potasse méthanolique seule ("réactif de Beam"(19) est isolé ; il s'agit du Cannabinol
Il est purifié par microdistillation sur "doigt",
Constantes physiques : cf(I-G)
IR : ν(OH),ν (Ar)1626, 1586, 1497 cm^{-1}

p-nitrobenzoate du Cannabinol
F = 162-164° Litt. 163-164°(8) ; 165-166° (5)
RMN : cf (I-G)

(Ch.III-1)

Diméthyl-9,9 fluorène, I-44
Selon BAVIN (83), à partir de 166 mg de fluorène
F_{Kof} : 84° Litt. 85-86°
UV : $\lambda max(\varepsilon)$ 221(16300), 228(7600), 263(17000), 289(6700) 301mμ (10300)
RMN : (CH_3-C-Ar) 1,45(s)(6) ; (H-Ar) 7,28 (m)(4)(18Hz) et 7,70 ppm (m)(2)(12Hz)

Diméthyl-9,9 xanthène I-45
La solution d'anion diméthylsulfinyle est préparée selon COREY (89), à partir de 150 mg d'hydrure de sodium (dispersion à 50%, 3mM) et 3 ml de DMSO. La suite comme (83), 188mg (1mM) de xanthène sont ajoutés en solution dans 2,5 ml de DMSO (peu soluble). La solution rouge-sang est décolorée par 0,2 à 0,3 ml d'iodure de méthyle ajoutés goutte à goutte à température ordinaire. Après extraction de la mani-

ère habituelle on chromatographie sur couche mince ; on obtient 140mg de produit I-45 (65%). L'échantillon analytique est microdistillé sur "doigt" ; il se colore en jaune à l'air.

Huile incolore, fluide, fluorescente en jaune dans H_2SO_4

IR : ν(Ar) 1600, 1575, 878 cm^{-1}

UV : $\lambda max(\varepsilon)$ 244(12400), 279(3400), 293mμ (2800)

RMN : (CH_3-C-Ar) 1,57(s)(6) ; (H-Ar) 7,02(m)(4)(25Hz) et 7,47 ppm (m)(2)(15Hz)

Analyse $C_{15}H_{14}O$ (210,26) Calc.% : C 85,68 H 6,71
Tr : 85,18 6,66

Nitration ménagée du diméthyl-9,9 xanthène I-45

Le produit I-45 en solution dans l'acide acétique concentré est traité par l'acide nitrique fumant ajouté goutte à goutte (79). On isole le dérivé mononitré III-19, et le dérivé dinitré III-20 ; les proportions diffèrent suivant les conditions.

Dérivé dinitré (III-20) (dinitro-2,7-)

Peu soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone

F = 241,5 - 242,5°

RMN : cf(III-A et III-B)

Analyse $C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,26) Calc.% : C 60,00 H 4,03 N 9,33
Tr : 60,54 4,12 9,50

Dérivé mononitré III-19

Il n'a pas été obtenu à l'état pur, mais mélangé d'une petite quantité de produit dinitré.

F = 97,5 - 101,5

IR : $\nu(NO_2)$ 1522, 1344 cm^{-1}

RMN : (CH_3-C-Ar) 1,66(s)(6) ; (H-Ar) 8,10(dd)(1)(J=8,5Hz J_2=2,5Hz) et 8,39(d)(1)(J=2,5Hz)

Synthèse des xanthones I-48 et I-49

a) à partir de l'acide bromotoluique I-33(voir p104) et du m-crésol : Comme la diméthyl-1,4 xanthone (91), à partir de 432 mg de mcrésol (4mM), 430mg d'acide bromotoluique I-33 (2mM) et 70 mg de so-

dium. On recueille après traitement habituel 107 mg de cristaux formés des deux xanthones en quantités sensiblement équivalentes qui sont séparées sur plaque.

Diméthyl-3,6 xanthone I-48 : recristallisée dans l'éthanol (9% par rapport à l'acide)

F = 174,5-176° Litt. 171,5 - 173°(92)

IR : ν(C=O) 1663, ν_1(Ar) 1630 cm^{-1}

IR (CS_2) : ν max 736 cm^{-1} Litt. 737 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 236(ép), 239(58800), 264(13800), 290(10100), 331mμ (4800)

RMN : cf(III,B) ; (H-Ar) 7,11(dL)(2)(J=8Hz), 7,19(sL)(2), et 8,25ppm (dL)(2)(J=8Hz)

Analyse $C_{15}H_{12}O_2$ (224,25) Calc.% : C 80,33 H 5,39

tr : 80,00 5,58

Fluoresc .en bleu dans l'acide sulfurique

Diméthyl-1,6 xanthone I-49 recristallisée dans l'éthanol (8% par rapport à l'acide)

F : 117-119° Litt. 117-118°(92)

IR : ν(C=O) 1650, ν_1(Ar) 1624 cm^{-1}

IR(CS_2) : νmax 757, 719 cm^{-1}

UV : λmax (ε) 236(41500), 241(41500), 268(15200), 289(ép), 334mμ (7200)

RMN : cf(III,B), (H-Ar) 8,15 ppm (d)(1)(J=8Hz)

Analyse $C_{15}H_{12}O_2$(224,25) Calc.% : C 80,33 H 5,39

tr : 80,36 5,40

Fluoresc .en jaune dans l'acide sulfurique.

b) à partir du dicrésyl éther I-50

Di-m-crésyl-éther I-50 (m-méthyl phénoxy-3 toluène)

Comme le di-p-tolyl-éther(121)

A partir de 10,8 g de m-crésol (0,1M) et 17 g de bromo-3 toluène(0,1M) on obtient après entrainement à la vapeur et distillation 16,5 g de produit I-50 (rendement 78%)

Huile incolore

IR : ν(Ar) 1613, 1582, 1493 cm^{-1}

RMN :(CH_3-Ar) 2,34 ppm (s)(6) ; (H-Ar) (8)

(Ch.III-2)

Xanthones I-48 et I-49 par Friedel et Crafts

Comme la diméthyl-2,7 xanthone (93)

A partir de 5 g de produit I-50 (0,025 M), 13 g de chlorure d'oxalyle (0,1M) et 5g d'$AlCl_3$ dans 40 ml CS_2. Après extraction au chloroforme et traitement habituel, on recueille 8,1g d'un mélange chromatographié sur colonne de silice. On obtient en 20 fractions , en utilisant le benzène comme seul éluant 250 mg de xanthone I-48 (4,5%) et 1,5 g de xanthone I-49 (27%)

Réduction des xanthones en xanthenes

diméthyl-3,6 xanthène I-46

Comme la xanthone (94), 2,9 g de xanthone I-48 sont traités par 1,5g de $LiAlH_4$. Le produit est obtenu avec un bon rendement et recristallisé dans le benzène (ou sublimé)

F = 197,5 - 203,5° Fcap : 205,5 - 206,5° Litt.201°(122)

IR : ν(Ar) 1626, 1572, 1486 cm^{-1}

UV : λ max(ε) 249(7500), 276(3300), 284(2750), 288(ép), 293mμ(ép)

RMN : cf(III,B) ; (CH_2-Ar) 3,95(sL)(2) ; (H-Ar) 6,80(dL)(2)(J=7Hz) 6,86(sL)(2) et 7,04ppm(dL)(2)(J=7Hz)

Analyse $C_{15}H_{14}O$ (210,26) Calc.% : C 85,68 H 6,71

Tr : 85,51 6,78

Solubilités : peu soluble dans Chf, DMSO, CCl_4 ; s,THF

Diméthyl-1,6 xanthène I-47

A partir de 300 mg de xanthone I-49 et 185 mg de $LiAlH_4$, on isole 289 mg de xanthène, recristallisé dans EP/Bz. Le produit est sublimé sous 0,01mm pour enlever la petite quantité d'impuretés polaires visibles en chromatoplaque ; cette opération laisse toujours un important résidu cristallisé dont le spectre IR est voisin de la xanthone de départ.

F = 43-46°

IR : ν(Ar) 1575, 1508, 1471 cm^{-1}

UV : λ max(ε) 250(8200), 282 (2600), 288(2500), 291mμ (ép).

RMN : cf(III-B) ; (CH_2-Ar) 3,88 ppm(sL)(2)

Analyse $C_{15}H_{14}O$ (210,26) Calc.% : C 85,68 H 6,71

tr : 84,78 6,62

(Ch.III-2)

Synthèse des tétraméthyl xanthènes I-36 et I-38

a) Essais infructueux

- Hydrure de sodium/DMSO :

Le xanthène I-46 (1mM) est traité comme précédemment. La coloration rouge de l'anion xanthényle apparaît. Après traitement à l'iodure de méthyle et extraction, le produit attendu n'apparaît pas en chromatoplaque. L'addition du xanthène I-44 sous forme solide donne le même résultat.

- Hydrure de sodium/HMPT :

Selon NORMANT (Ethyl-9Fluorène) (86) ; l'opération est faite à 60°. Il se développe une couleur violette qui vire peu à peu au noir verdâtre. On ajoute l'iodure de méthyle en refroidissant, la couleur évolue vers un brun rouge limpide ; on n'obtient pas le produit attendu.

b) tétraméthyl-xanthène symétrique I-36

- métallation par le lithium dans l'hexamétapol d'après NORMANT (87)

- L'hexamétapol est traité par le sodium à100° en présence de triphényl-méthane, et la solution rouge est distillée à la trompe à eau pour éliminer une fraction légère aminée, puis fractionnée sur une courte colonne Widmer à la pompe à palettes. Eb_1=78°

- Recette : 160 mg de lithium laminé (0,024M) sont introduits dans un ballon parcouru par un courant d'azote sec et exempt d'oxygène .

- On introduit 40 ml d'HMPT en refroidissant au bain d'eau au-dessous de 10°. Après un court temps de latence, la coloration bleue apparait, le lithium est consommé au bout d'une heure et demie environ.

- On ajoute alors 840 mg (4mM) de xanthène I-46 solide, la solution se colore aussitôt en rouge pourpre. On laisse 1/4 d'h à température juste inférieure à +10°.

- On introduit goutte à goutte une solution d'iodure de méthyle dans le tétrahydrofuranne anhydre (20%), en refroidissant. Quand le milieu est décoloré, on traite de la manière habituelle.

- Le rendement en produit cristallisé, après séparation chromatographique au trinitrobenzène est de 650 mg, soit 70% environ*

Produit I-36 synth

F = 61-62° F(mélange avec le produit I-36 de deshydrogénation) =58-61,5°

IR et RMN : identiques à ceux d'un échantillon du produit I-36 désh.

UV : $\lambda max(\varepsilon)$ 248(11900) , 274(2900), 280(2800), 289mμ(ép)

Analyse : $C_{17}H_{18}O$ (238,31) Calc.% : C 85,67 H 7,61

Tr : 85,50 7,58

Remarques :

1) Le sulfate de méthyle peut être employé indifféremment à la place de l'iodure de méthyle

2) On peut utiliser une solution "vieillie" de Li dans l'hexamétapol.

3) Dans un cas le xanthène I-46 a été ajouté dès le début, on a alors obtenu une proportion appréciable du produit de coupure I-52.

Produit I-52

Huile incolore

IR(CCl_4) : ν(Ar) 1610, 1582 cm^{-1}

RMN : (CH_3-Ar) 2,29(s)(6) ; (CH_3-O)3,68(s)(3) ; (CH_2-Ar)3,89ppm (s)(2)(H-Ar)(6ou7)

Tétraméthyl-1,6,9,9 xanthène I-38

A partir de 105 mg (0,5mM) de xanthène I-47, on obtient dans les mêmes conditions le produit attendu I-38 avec un rendement de 20% et un produit secondaire semblable au produit I-52

Produit I-38 synth. : isolé à l'état d'huile et microdistillé sur "doigt".

---

* Dans une autre opération nous avions utilisé 800 mg de Lithium pour la même quantité de xanthène. Le milieu avait pris en masse pendant l'addition d'iodure de méthyle non dilué (rendement 25% seulement)

(Ch.III-2)

IR et RMN : identiques à ceux d'un échantillon du produit I-38 désh.
UV : λmax(ε) 251(11600), 282(3100), 291mμ (3700)
SM : (M)238(18) ; (M-15) 223 P.b. ; imp.254
Analyse $C_{17}H_{18}O$ (238,31) Calc. % : C 85,67 H 7,61
Tr : 86,04 7,63

(Ch.III-3)

Condensations de l'acétone

Condensation de l'acétone et l'α-naphtol avec $POCl_3$: produit I-54
Selon SEN GUPTA (79)
Le produit est recristallisé dans l'éthanol et sublimé.
F = 186,5-189° Litt. 186°
UV : λmax(ε) 270(4100), 310(11600), 325m (12100)
RMN : cf(III-B) (H-Ar) 7,66(m)(10)(30Hz) et 8,75 ppm(m)(2)(14Hz)

Essais de condensation de l'oxyde de phényle

a) avec $POCl_3$: comme le produit I-54. On n'obtient pas le diméthyl-9,9 xanthène I-45 (plaque)

b) avec H_2SO_4 72% : comme le thiofène (96)
A 17 g d'oxyde de phényle et 25 ml d'H_2SO_4 72% on ajoute l'acétone goutte à goutte à l'émulsion, car il y a deux couches . Des produits apparaissent à la plaque, mais non le produit attendu.

Condensation de l'acétone et du m-crésol avec $POCl_3$
Comme le produit I-54
Au refroidissement se forment deux couches. On dilue et on traite de la manière habituelle, après lavage à la soude
Le produit d'addition du flavanne I-56 avec l'éther cristallise en gros cristaux incolores après évaporation partielle. Le complexe est recristallisé dans l'éther de pétrole avec addition d'éther.
L'huile restante est chromatographiée, le spirochromane I-57 est élué par le mélange EP/Bz 80:20 .
Les fractions de tête sont chromatographiées à nouveau et les fractions correspondant au xanthène I-36 sont rassemblées.

Flavanne I-56 : obtenu sous forme de son produit d'addition avec l'éther, ou sous forme microcristalline, par évaporation de l'éther (100), ou enfin sous forme amorphe par distillation.
Constantes physiques : cf(I-H)

(Ch.III-3)

IR : ν(OH), ν(Ar) 1621, 1568, 1483 cm^{-1}

IR proche (CCl_4) dilution $5,10^{-4}$ ν (OH) libre 3604 cm^{-1} ν(OH) lié 3419 cm^{-1} l'intensité de la bande OH libre est très faible.

Acétate du flavanne I-56

Obtenu par acétylation pyridinée et recristallisé dans l'alcool

Constantes physiques : cf(I-H)

F = 103-103,5 Litt. 100-102°, etc... (100)

IR : ν(C=O) 1764 cm^{-1}

SM : (M)338(6,8% Σ_{40}) ; Pb m/e 148(14,4% Σ_{40})

Analyse $C_{22}H_{26}O_3$ (338,43) Calc. % : C 78,07 H 7,74

Tr : 77,89 7,74

Bis spirochromanne I-57 : il est recristallisable dans l'éthanol

Constantes physiques : cf(I-H)

F = 125,5-127,5 et 132-133° dimorphe Litt. 128 et 136°(98)

IR : ν (Ar) 1623, 1575, 1506 cm^{-1}

SM : (M) 336 (7,6% Σ_{40}) ; (M-15) 321 (12,4% Σ_{40}) ; 173(17,9% Σ_{40}) P.b. 149(19,1% Σ_{40})

RMN (C_6C_6) : (CH_3-$\overset{|}{\underset{|}{C}}$-Ar) 1,23(s)(6) et 1,72(s)(6) ; (CH_3-Ar) 1,98(s)(6)

(-CH_2-O) 2,00 et 2,03 ; (H-Ar) 6,63 (sL)(2), 6,77(dL)(2) (J=8Hz) et 7,24 ppm (d)(2)(J=8Hz)

Analyse $C_{23}H_{28}O_2$ (33-,45) Calc.% : C 82,10 H 8,39

Tr : 82,10 8,24

Produit I-36 cond.

IR et RMN : identiques à ceux d'un échantillon du produit I-36 synth.

Constantes physiques : cf(I-H)

Dérivé mononitré du produit I-36, III-21

Nitration selon SENGUPTA (79)

Le produit obtenu à froid est recristallisé dans l'alcool et filtré en solution benzénique sur une courte colonne de silice.

F = 168-176°

RMN : cf(III-B) ; (H-Ar) 6,95 (m)(3)(13Hz), 730(d)(1)(J=8Hz) et

(Ch.III-3)

8,20 ppm (s)(1)

Analyse $C_{17}H_{17}O_3N$ (283,31)	Calc.% :	C 72,06	H 6,05	N 4,94
	Tr :	72,20	6,12	5,31
		71,79	6,31	5,10

(Ch.IV-1)

Condensation thermique de la pulégone et de l'orcinol

a) pendant 24 h

900 mg de pulégone (6mM) et 750 mg d'orcinol (6mM) sont chauffés à reflux sous atmosphère d'azote. On obtient environ 1,2 g de substance foncée qui est chromatographiée sur 10 fois son poids de silice. On élue successivement le produit I-8, puis le produit I-15 et l'excès d'orcinol. Le rendement brut en produit condensés (basé sur M=258) est d'environ 20%.

Produit I-8 th : purifié par sublimation. 23% du mélange de condensation

F = 183-134,5° $[\alpha]_D$ = +51°

IR : identique à celui d'un échantillon de produit I-8

Produit I-15th : 17% du mélange de condensation

F = 102-103,5° $[\alpha]_D$ = +52°

IR : identique à celui d'un échantillon de produit I-15

Le reste du mélange est constitué de goudrons.

b) pendant 100h

On obtient 670 mg de produits isolables soit 40% environ. On obtient les produits I-35th et I-37th en quantité sensiblement égale aux produits I-8 et I-15. Ils sont isolés avec difficulté par chromatographie en couche mince.

IR : identiques à ceux d'échantillons des produits I-35désh. et I-37 désh.

(Ch.IV-2)

Condensation thermique de la pulégone et du résorcinol

Condensation : 3g (20mM) de pulégone et 2,2g (20mM) de résorcinol ont donné au bout de 15h de reflux 60% de rendement brut (pour M=244) Le produit II-5, élué par le mélange Bz/Et_2O 95:5 forme 40% environ de ce mélange. En chauffant 12 h, 30g de pulégone et 22 g de résorcinol, le bain étant à 120°, on obtient après lavage à la soude et distillation de l'excès de réactif 11g de produits condensés (environ 20% de rendement) dont le produit II-5 forme environ 90%.

Produit II-5

Huile peu colorée, purifiée par chromatographie et microdistillation
Constantes physiques : cf(II-A)

Acétate du produit II-5

Obtenu par acétylation pyridinée, recristallisé dans l'éthanol et sublimé sous 0,01mm
Constantes physiques : cf(II-A)
Analyse $C_{18}H_{22}O_3$ (286,36) Calc.% : C 75,49 H 7,74
Tr : 75,72 7,65

p-Nitrobenzoate du produit II-5

Obtenu par acylation pyridinée et recristallisé dans l'éthanol
F = 91-92,5° cristaux légèrement teintés
IR : ν(C=O) 1742 , ν(C=C) 1698 cm^{-1}
UV : λ max(ε) 256 mμ (20100)
RMN :(CH_3-CH) 1,01(d)(3)(J=5Hz) ; (CH_3-$\overset{|}{\underset{|}{C}}$-Ar) 1,36(sL)(6) ; (H-Ar) 6,74(dd)(1)(J=2,5 et 0,5Hz), 6,86(dd)(1)(J=2,5 et 9Hz), 7,34 (d)(1)(J=9Hz) et 8,45ppm (s)(4)

Synthèse du produit II-12 (Hydroxy-3 tétraméthyl-1,6,8,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne)

Hydroxy-3 méthyl-9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyrone

Selon Adams(36). La benzopyrone cristallise à froid et peut être recristallisée dans l'éthanol.

(Ch.IV-2)

Acétate de la benzopyrone

Obtenu en milieu anhydride acétique/acétate de sodium
F = 133,5-134,5° Litt. 132 (116)
IR : ν (C=O) 1764, 1709 cm^{-1}
UV : λ max(ε) 229(ép), 239(ép), 274(10700), 282(10700), 304(ép) 310mμ (11600)
RMN : (CH_3-CH) 1,13(d)(3)(J=5,5Hz) ; (CH_3-CO) 2,32(s)(3) ; (H-Ar) 7,00(dd)(1)(J=8,5 et 2,5Hz) , 7,06(d)(1)(J=2,5Hz) et 7,54(d)(1)(J=8,5Hz)

Produit II-12 : La méthylation de la benzopyrone est faite de la manière habituelle (36) ; le produit est recristallisé dans le cyclohexane et sublimé.
FKof = 144° Litt. 144-145° (110)
IR : ν(OH), ν(C=C) 1642, ν(Ar) 1613, 1600 cm^{-1}
UV : λmax(ε) 272(8800), 278(ép), 303(8200), 310mμ (ép) Litt. 276(7950), 305 mμ (7730 (110)
RMN : (CH_3-CH) 1,03(d)(3)(J=5Hz) ; (CH_3-$\overset{|}{C}$-Ar) 1,28(s)(3) et 1,48(s)(3) ; (H-Ar) 6,30(d)(1)(J=2,5), 6,32(d)(1)(J=2,5 et 9Hz) et 6,92(d)(1)(J=9Hz)

Acétate du produit II-12

Obtenu par acétylation pyridinée et recristallisé dans l'éthanol après purification sur plaque.
F = 58-59° Litt. 58° (110); F(mélange avec l'acétate II-5) 46-49°5
IR : ν(C=O) 1754 ; ν (C=C)1658 cm^{-1}

Condensation thermique de la pulégone et du phloroglucinol

Condensation :

Avec 7,5 g de phloroglucinol (Hydrate à 1H_2O) et 12 g de pulégone, on obtient après 12 h environ 20% en produits condensés (pour M-260). Par chromatographie sur 30 fois le poids de silice, on élue la pulégone en excès, puis le produit II-6 représentant environ 90% du mélange des produits condensés ; il est élué par le mélange Bz/Et_2O 80:20. Le mélange Bz/Et_2O 60:40 élue un produit secondaire et enfin l'excès de phloroglucinol.
Un chauffage trop prolongé ou trop brutal donne des produits goudron-

neux.

A partir de 25 g de phloroglucinol anhydre et 30 g de pulégone en 12 h, on a obtenu un meilleur rendement de condensation (le produit II-6 a été isolé par cristallisation et le bilan n'a pas été fait).

Produit II-6 : peu soluble dans les solvants usuels. Recristallisable dans les mélanges éther/EP ou alcool aqueux.

Constantes physiques : cf (II-A)

Diacétate du produit II-6

Obtenu par acétylation pyridinée, c'est une huile incolore.

IR : ν(C=O) 1770, ν(C=C) 1711, ν(Ar) 1625, 1595 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 252(4300),278(2100), 281 mμ(ép)

RMN : (CH_3-CH) 0,98(d)-3)(J=5Hz) ; (CH_3-$\overset{|}{C}$-Ar) 1,40(s)(3) et 1,42 (s)(3) ; (CH_3-CO) 2,22(s)(3) et 2,28(s)(3) ; (H-Ar) 6,52ppm (s)(2)

Diméthyl éther du produit II-6

a) sulfate de méthyle (45) : donne un mélange d'où l'on peut effectivement isoler le diméthyl éther

b) Diazométhane : 2 g de produit sont dissous dans 1 ml de méthanol et traités par une solution de diazométhane dans l'éther. On obtient un rendement appréciable en diméthyl éther au bout de 8 jours

c) Iodure de méthyle - carbonate de potassium

Comme le Cannabidiol (Adams 123) le diméthyl éther est obtenu avec un bon rendement. Il est recristallisé dans l'éthanol, purifié par chromatographie et enfin sublimé.

Constantes physiques : cf (II-A)

IR : ν(C=C) 1704 ν(Ar) 1621, 1582 cm^{-1}

SM : (M) 288 ; (M-1) 287 ; (M-15) 273P.b. ; 257 ; 231 ; 215

Analyse $C_{18}H_{24}O_3$ (288,37) Cal.% : C 74,97 H 8,39

Tr : 74,97 8,33

Synthèse du produit II-13 (diméthoxy-1,3 triméthyl-6,6,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne)

Diméthyl éther du phloroglucinol :

Selon WENNER (124), Le produit brut est chromatographié : on élue

successivement 5 g de triméthyl éther, 12 g de diméthyléther (50%) et 0,3 g de monométhyl éther.

IR : ν(OH) (intense), ν(Ar) 1634 cm^{-1}

Diméthoxy-1,3 méthyl-9 tétrahydro-7,8, 9, 10 dibenzopyrone

Selon Adams (36) . A partir du méthyl-cyclohexanone-carboxylate d'éthyle I-1 et du diméthyléther du phloro glucinol.

Le produit obtenu est recristallisé dans l'alcool.

F = 148-149°

IR : ν(C=O) 1698(L) , νAr 1608 cm^{-1}(L)

UV : λmax(ε) 246(8800) , 255(8200), 317 mμ (17400)

RMN : (CH_3-CH) 1, 05 (d)(3)(J=5,5Hz) ; (CH_3-O) 3,81(s)(6) ; (H-Ar) 6,30(d)(1)(J=2,5Hz) et 6,38 ppm(d)(1)(J=2,5Hz)

Analyse $C_{16}H_{18}O_4$ (274,30) Calc. % : C 70,05 H 6,61

Tr : 69,90 6,53

Produit II-13

Selon Adams (36) ; c'est une huile incolore purifiée par microdistillation.

IR : ν(C=C) 1642, ν(Ar) 1613, 1582 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 225 (24800), 277 mμ(12200)

RMN : (CH_3-CH) 1,00(d)(3)(J=5,5Hz) ; (CH_3-$\overset{|}{C}$-O) 1,21(s)(3) et 1,41(s)(3) ; (CH_3-O) 3,77 (s)(6) ; (H-Ar) 6,10ppm(s)(2)

SM : (M) 288(17) ; (M-15) 273 P.b. ; 239 (50)

Analyse $C_{18}H_{24}O_3$ (288,37) Calc.% : C 74,97 H 8,39

Tr : 74,88 8,40

Déshydrogénations des produits de condensation thermique

Déshydrogénation du produit II-6

Par le Palladium sur charbon selon Todd (69)

A partir d'1 g de produit on récupère 827 mg d'un mélange séparé par chromatographie préparative en couche mince. On élue dans l'ordre des polarités croissantes, 68 mg de triméthylxanthène, II-14, 210 mg de thymol II-15, et 450 mg de produit II-16.

Triméthyl-3,9,9 xanthène II-14

Purifié par chromatogrphie sur plaque imprégnée de trinitrobenzène et microdistillé.

Huile incolore

IR (film) : ν(Ar) 1639, 1608, 1573 cm^{-1}

RMN : cf (III-B)

SM : (M) 224(15) ; (M-1) 223(26) ; (M-15) 209 P.b. ; imp 239, 230, 215

Analyse $C_{16}H_{16}O$ (224,29) Calc.% : C 85,68 H 7,19

Tr : 85,68 7,63

Produit II-16

Huile colorée

IR : ν(OH) ν(Ar) 1631(ép), 1613(L), 1575 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 246(15300) 279(6000) 289 mμ (6200)

RMN : cf (III-B) ; (H-O) 5,70ppm (m)(1)(40Hz)

p-Nitrobenzoate du produit II-16, III-16

Préparé par la méthode à la triéthylamine, il est recristallisé dans l'éthanol

F = 158-162°

RMN : cf(III-B)

Déshydrogénation du produit II-6

Conduite dans les mêmes conditions à partir de 300 mg de produit II-6 ; on récupère 134 mg d'une huile d'où l'on peut séparer par chromatographie 15 mg de produit II-14, purifié sur plaque imprégnée de trinitrobenzène et microdistillé.

IR (film) : identique à celui d'un échantillon du produit II-14 Synth.
. Bandes parasites de faible intensité 1727, 1712cm^{-1}

Synthèse du triméthylxanthène II-14

Phénoxy-3 toluène

Comme le di-ptolyl éther (123), à partir de 10,8 g de m-crésol et 15,8 g de bromobenzène. On obtient après lavage à la soude, distillation, et filtration sur colonne de silice 15 g de phénoxy-3 toluène (80%)

Huile incolore

(Ch.IV-2)

IR : ν(Ar) 1585, 688 cm^{-1}

Méthyl-3 xanthone (par Friedel et Crafts), III-24

Comme la diméthyl-2,7 xanthone(93), à partir de 11 g de phénoxy-3 toluène, on obtient 2,28 g de méthyl-3 xanthone impure (18%) recristallisée dans le cyclohexane.

FKof 96° Litt 98° (122)

RMN : cf(III-B) ; (H-Ar) 7,46 (m) (5) (55Hz) ; (C1 et C8-H) 8,25 ppm (m)(2)(22Hz)

Méthyl-3 xanthène (par Li Al H_4), III-22

Comme la xanthone (94), à partir de la méthyl-3 xanthone ; le produit est recristallisé dans le cyclohexane

FKof 120° Litt 121° (122)

IR : ν(Ar) 1631, 1605, 1600 cm^{-1}

RMN : cf (III-B)

Triméthyl-3,9,9 xanthène II-14 synth.

Préparé selon la recette décrite p 112 , à partir de 1 mM de méthyl-3 xanthène ; après isolement, le produit obtenu contient environ 30% de produit diméthylé, d'après la chromatoplaque et la RMN. La séparation sur plaque imprégnée de trinitro benzène n'est pas efficace du fait du recouvrement des zones. Le produit a été isolé sur plaque ordinaire et microdistillé.

Produit II-14 Synth.

IR (film) et RMN : identiques à ceux du produit de déshydrogénation II-14 désh.

UV : λmax (ε) 245 (12800), 280(3600) , 283(ép), 289 mμ (3400)

Essai d'oxydation sélective du mélange réactionnel :

Le mélange en solution dans le tétrahydrofuranne est ajouté à une solution bleue de lithium dans l'hexamétapol ; on fait passer un courant d'oxygène dans la solution jusqu'à décoloration. Le méthyl -3 xanthène est oxydé en produits plus polaires et le mélange est enrichi en triméthylxanthène II-14 (plaque)

(Ch.IV-3)

Condensation de l'oxyde de mésityle et de l'orcinol

Condensation : 2,5 g d'orcinol sublimé et 3 g d'oxyde de mésityle sont chauffés en tube scellé à 250° pendant 48 h. Le rendement brut en produits isolables est d'environ 25%. La séparation se fait par une chromatographie primaire sur colonne et plusieurs chromatographies sur couche mince. Il a été difficile d'obtenir des fractions homogènes.
On élue les fractions suivantes:

EP/Bz	30:50	Produit 1	(4%)
EP/Bz	25:75	Produit II-18	(8%)
Bz/Et_2O	95:5	Produit 2	(30%)
Bz/Et_2O	85:15	Produit II-19	(12%)

Produit 1 : huile incolore, purifiée par microdistillation.
IR : ν(C=C) 1667, ν(Ar) 1626, 1577 cm^{-1}
UV : λmax 279, 322mμ (ép)
RMN : 1,34 (s)(6) ; 1,44(s)(6) ; 2,22(sL)(3) ; 2,35(d)(2)(J=1,5Hz) 5,19(t)(1)(J=1,5Hz) ; 6,20ppm (s)(3)
SM : (M)244(18) ; (M-15) 229 P.b.; 213(2,5) ; 199 (2,3)

Produit II-18 purifié par microdistillation.
Huile peu colorée
IR : ν(OH) ν(C=C) 1709 cm^{-1}
UV : λmax (ε) 244 ép, 274(1300) , 284 mμ(1200)
Réaction colorée positive à la N-chloro dichloro-2,6 quinone imine

p-Nitrobenzoate du produit II-18
Obtenu par la méthode à la triéthylamine ; il n'a pas cristallisé.

Produit 2 obtenu sous forme cristallisée, homogène à la plaque
IR : ν(OH) ν(Ar) 1621, 1575 cm^{-1}
UV : λmax 274, 281 mμ
RMN : paraît hétérogène ; $(-CH-(CH_3)_2)$; (CH_3-Ar) ; (H-O) ; (H-Ar)

Analyse	$C_{13}H_{16}O_2$	Calc.% :	C 76,44	H 7,90
	$C_{13}H_{18}O_2$	Calc.% :	75,69	8,80
		Tr :	76,14	8,88
			76,07	8,77

(Ch.IV-3)

P-Nitrobenzoate du produit 2

Préparé par la méthode de la triéthylamine, il n'a pas cristallisé

RMN : $(CH(CH_3)_2)$; (CH_3-) ; (CH_3-Ar) ; (H-Ar) (2) ; $OCO-Ar-NO_2$ (4)

Produit II-19

Obtenu sous forme d'huile

IR : ν(OH), ν(C=C) 1704, ν(Ar) 1608, 1585 cm^{-1}

Réaction colorée négative à la N-chloro dichloro-2,6 quinone imine

P-Nitrobenzoate du produit II-19

Préparé par la méthode à la triéthylamine, il n'a pas cristallisé.

Spectres de RMN des produits II-18, -19 et de leurs p-nitrobenzoates

δ (ppm)	II-18	p-nitroben-zoate	II-19	p-nitroben-zoate
$C(CH_3)_2$	1,42(s)(6)	1,33(s)(6)	1,37(s)(6)	1,42(s)(6)
$C=C-CH_3$	1,87(sL)(3)	1,76(s)(3)	1,84(d)(3) (J=1Hz)	1,84(s)(3)
$Ar-CH_3$	2,19(s)(3)	2,29(s)(3)	2,40(s)(3)	2,49(s)(3)
O-H	5,02(sL)(1)			
Ar-H	6,20(sL)(1)	6,65(s)(1)	6,29(d)(1) (J=2,5Hz)	6,70(sL)(2)
	6,35(sL)(1)	6,70(s)(1)	6,38(d)(1) (J=2,5Hz)	
$OCO-Ar-NO_2$		8,35(s)(4)		8,34(s)(4)

(Ch.V-1)

Synthèse du produit III-1 et produits apparentés

Hydroxy-1 méthyl-3 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyrone

Selon Adams(36), à partir de l'α carbéthoxy cyclohéxanone et de l'orcinol, le produit est purifié par sublimation sous 0,1mm

(Ch.V-1)

F = 244-245°

IR(KBr) : ν(OH), ν(C=O) 1680, ν(Ar) 1625 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 228(ép), 251(ép), 256(9800), 303mμ (13700)

Analyse $C_{14}H_{14}O_3$ (230,25) Calc.% : C 73,02 H 6,13

Tr : 72,20 6,13

72,52 6,60

Acétate de la benzopyrone : préparé en milieu $Ac_2O/AcONa$

F = 125-125,5°

IR : ν(C=O) 1770, 1705 ; ν(Ar) 1640, 1610 cm^{-1}

UV : λmax(ε) 234 ép, 245(4200), 286(12800), 304 mμ (ép)

RMN (CCl_4 + $CDCl_3$) : (CH_3-CO) 2,29(s)(3) ; (CH_3-Ar) 2,37(s)(3) ; (H-Ar) 6,70(sL)(1) et 6,94 ppm(sL)(1).

Déshydrogénation de la benzopyrone : Hydroxy-1 méthyl-3 di benzopyrone

Obtenue par déshydrogénation sur soufre selon Adams (36), sublimation et recristallisation dans l'éthanol

UV : λmax(ε) 225(40500), 244(20600), 260(ép), 267(17300) , 277 (18500), 324 mμ(5400)

Acétate de la dibenzopyrone préparé en milieu Ac_2O/Ac_2ONa

RMN : (CH_3-Ar) 2,41(s)(3) ; (CH_3-CO) 2,47(s)(3) ; (H-Ar) ; (C7-H) 8,47 ppm (sL)(1).

Produit III-1 (Hydroxy-1 méthyl-3, tétrahydro-7,8,9,10 di benzopyranne)

Obtenu à partir de la benzopyrone, recristallisé dans le cyclohexane et sublimé.

F = 134-136° Litt. 136-138° (36)

UV : λmax(ε) 228 (37400), 275mμ (11200)

RMN : (CH_3-$\overset{|}{C}$-O) 1,30 (s)(6) ; (CH_3-Ar 2,18(s)(3) ;(H-O) 4,92(sL)(1) (H-Ar) 6,14(sL)(1) et 6,21 ppm(sL)(1).

Synthèse du produit III-2 (Hydroxy-1 pentaméthyl-3,6,6,9,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne)

Diméthyl-3,3 cyclohexanone

Préparée à partir de la dimédone selon CROSSLEY (125). L'énol chloré de la dimédone est réduit par le zinc dans l'acide acétique concentré.

(Ch.V-1)

A partir de 10 g de dimédone, nous avons obtenu 2,3 g de diméthyl-3,3 cyclohexanone.

IR - ν(C=O) 1712 cm^{-1} Litt. 1709 cm^{-1} (126)

Diméthyl-3,3 cyclohexanone carboxylate d'éthyle

Préparé selon Adams (42) à partir du produit précédent (2,3g) et d'oxalate d'éthyle.

Rendement 1,6 g

Coloration violette au chlorure ferrique.

Benzopyrone par condensation avec l'orcinol

Obtenue selon Adams (36).le produit cristallise dans le milieu au refroidissement. Recristallisation dans l'éthanol ou l'éthanol aqueux.

Produit III-2

Préparé selon Adams, recristallisé dans l'éther de pétrole et sublimé.

F = 185-188,5°

IR (KBr) : ν(OH), ν(C=C) 1637, ν (Ar) 1620, 1575 cm^{-1}

UV : λ max (ε) 229 (26400), 277 mμ (10500)

RMN : (CH_3-C-) 0,94 (s)(6) ; (CH_3-C-O) 1,31 (s)(6) ; (CH_3-Ar) 2,18(s)(3) ; (H-O) 4,89(s)(1) ; (H-Ar) 6,14(sL)(1) et 6,32 ppm (sL)(1)

SM : : (M) 272(20) ; (M-15) 257 P.b. ; (M-31) 241 (5,5) ; 201 (13)
M^* 157,6 (Calc.157,2 pour 257 → 201)

(Ch.V-2)

Obtention de la méthyl-1 xanthone (Produit III-23)

La condensation de l' αcarbéthoxycyclohexanone et du m-crésol par la réaction de SIMONIS (127) fournit une tétrahydroxanthone qui cristallise dans la solution éthérée. Ce produit (1,3 g) est déshydrogéné par le Palladium sur charbon. On isole par chromatographie préparative en couche mince 160 mg environ de méthyl-1 xanthone

F = 109,5-112° Litt. 114° (128)

IR : ν(C=O) 1653, ν(Ar) 1621, 1600 cm^{-1}

RMN : cf(III-8) ; (C8-H) 8,23 ppm(dL)(1)(J=8Hz)

ADDENDUM

Isolement du produit I-15 : Ce produit représente un maximum de 12% du mélange total.

Isolé par recristallisation dans l'éther de pétrole et l'alcool.

Constantes physiques : cf (I-C)

Analyse $C_{17}H_{22}O_2$ (258,35) Calc.%: C 79,03 H 8,58

Tr : 79,15 8,49

Solubilités : s.EtOH (> 25%), Ac.(40-50%)

.....

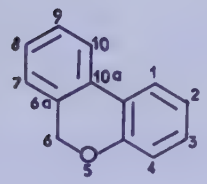
INDEX DES PRODUITS ETUDIES*

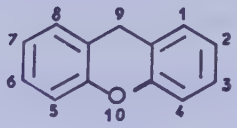
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

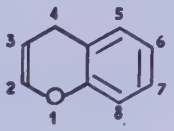
1 - PRINCIPES DE NOMENCLATURE

cf (129), (130), (131)

a) Numérotation des hétérocycles (squelette de base)







6-H - Dibenzo (b,d) pyranne — Xanthène

4-H - Chromène

b) Nomenclature

En pratique, on peut omettre l'hydrogène indiqué, puisqu'il n'y a pas d'ambigüité pour les dialcoyl-6,6 dibenzopyrannes ou -4,4 chromènes. Nous l'omettrons également pour les 6H-dibenzo pyrones. Les autres dénominations sont sans ambigüité.

---

* Les produits nouveaux sont indiqués par un astérisque. Les autres produits sont préparés par une autre méthode que celle de la littérature, ou bien présentent une importance particulière dans notre travail. Les acétates et p-nitrobenzoates sont classés avec les phénols correspondants.

2 - DERIVES DU 6H-DIBENZOPYRANNE

Pages : 1 : renvoie à une figure du texte
2 : renvoie à la partie expérimentale

			Pages 1	Pages 2
$C_{14}H_{10}O_3$		Hydroxy-1 méthyl-3 dibenzopyrone.....		125
		Acétate.....		125
$C_{15}H_{12}O_2$	I-28	Diméthyl-3,9 dibenzopyrone.....	28	103
$C_{15}H_{12}O_3$	I-32	Hydroxy-3 diméthyl-1,9 dibenzopyrone.....	29	104
		Acétate.....		104
$C_{16}H_{20}O_2$	II-12	Hydroxy-3 triméthyl-6,6,9 tétrahydro-7,8, 9,10 dibenzopyranne.....	59	117
		Acétate.....		118
$C_{16}H_{20}O_2$	III-1	Hydroxy-1 triméthyl-3,6,6 tétrahydro-7,8, 9,10 dibenzopyranne.....	69	124
$C_{17}H_{18}O$	I-25*	Tétraméthyl-3,6,6,9 dibenzopyranne.....	27	102, 103
$C_{17}H_{18}O$	I-29*	Tétraméthyl-1,6,6,9 dibenzopyranne.....	28	104
$C_{17}H_{18}O_2$	I-5	Hydroxy-1 tétraméthyl-3,6,6,9 dibenzopy-ranne.....	27	102
		p-Nitrobenzoate.....		102
$C_{17}H_{18}O_2$	I-30*	Hydroxy-3 tétraméthyl-1,6,6,9 dibenzopy-ranne.....	28	104
		Acétate.....		105
		p-Nitrobenzoate.....		105
$C_{17}H_{22}O_2$	I-4	Hydroxy-1 tétraméthyl-3,6,6,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne.....	22	98 100
		Acétate.....		98

$C_{17}H_{22}O_2$	I-14	Hydroxy-1 tétraméthyl-3,6,6,9 tétrahydro-6a,7,8,9 dibenzopyranne.....	22	99
$C_{17}H_{22}O_2$	I-16	Hydroxy-3 tétraméthyl-1,6,6,9 tétrahydro 7,8,9,10 dibenzopyranne.....	22	100
		Acétate.....		99
$C_{18}H_{24}O_2$	III-2	Hydroxy-1 pentaméthyl-3,6,6,9,9, tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne.....	69	125
$C_{18}H_{24}O_3$	II-13	Diméthoxy-1,3 triméthyl-6,6,9 tétrahydro-7,8,9,10 dibenzopyranne.....	59	119
$C_{21}H_{26}O_2$	Cannabinol	Hydroxy-1 n-pentyl-3 triméthyl-6,6,9 dibenzopyranne.....	16	108
		p-nitrobenzoate.....		108

3 - DERIVES DU XANTHENE

$C_{14}H_{10}O_2$	III-23	Méthyl-1 xanthone.....		126
$C_{14}H_{10}O_2$	III-24	Méthyl-3 xanthone.....		122
$C_{14}H_{12}O$	III-22	Méthyl-3 xanthène.....		122
$C_{15}H_{12}N_2O_5$	III-20*	Diméthyl-9,9 dinitro-2,7 xanthène....	72	109
$C_{15}H_{12}O_2$	I-48	Diméthyl-3,6 xanthone.....	42	109
$C_{15}H_{12}O_2$	I-49	Diméthyl-1,6 xanthone.....	42	109
$C_{15}H_{13}NO_3$	III-19*	Diméthyl-9,9 nitro-2 xanthène.....		109
$C_{15}H_{14}O$	I-45*	Diméthyl-9,9 xanthène.....	41	108
$C_{15}H_{14}O$	I-46	Diméthyl-3,6 xanthène.....	42	111
$C_{15}H_{14}O$	I-47*	Diméthyl-1,6 xanthène.....	42	111

$C_{16}H_{16}O$	II-14*	Triméthyl-3,9,9 xanthène.....	59	121
$C_{16}H_{16}O_2$	II-16*	Hydroxy-3 triméthyl-6,9,9 xanthène	61	121
		p-Nitrobenzoate.....		121
$C_{16}H_{20}O_2$	II-5*	Hydroxy-3 triméthyl-6,9,9, tétrahydro-5,6,7,8, xanthène.....	59	117
		Acétate.....		117
		p-nitrobenzoate.....		117
$C_{16}H_{20}O_3$	II-6*	Dihydroxy-1,3 triméthyl-6,9,9 tétrahydro-5,6,7,8 xanthène.....	59	119
		Diacétate.....		119
$C_{17}H_{17}O_3N$	III-21*	Nitro-2 tétraméthyl-3,6,9,9 xanthène		115
$C_{17}H_{18}O$	I-36*	Tétraméthyl-3,6,9,9 xanthène.....	30	106 112 115
$C_{17}H_{18}O$	I-38*	Tétraméthyl-1,6,9,9 xanthène.....	30	107 113
$C_{17}H_{18}O_2$	I-35*	Hydroxy-1 tétraméthyl-3,6,9,9 xanthène	30	106
	III-17*	p-Nitrobenzoate.....		106
$C_{17}H_{18}O_2$	I-37	voir addendum		
$C_{17}H_{22}O_2$	I-8*	Hydroxy-1 tétraméthyl-3,6,9,9 tétrahydro-5,6,7,8 xanthène.....	22	97 116
		Acétate*.....		97
$C_{17}H_{22}O_2$	I-15*	Hydroxy-3 tétraméthyl-1,6,9,9 tétrahydro-5,6,7,8 xanthène.....	22	99 116 127
$C_{18}H_{24}O_2$	-*	Méthoxy-1 tétraméthyl-3,6,9,9 tétrahydro-5,6,7,8 xanthène.....		97
$C_{18}H_{24}O_2$	-*	Méthoxy-3 tétraméthyl-1,6,9,9 tétrahydro-5,6,7,8 xanthène.....		99

$C_{18}H_{24}O_3$	-*	Diméthoxy-1,3 triméthyl-6,9,9 tétrahydro-5,6,7,8 xanthène.....		119
$C_{23}H_{18}O$	I-54	Dibenzo-3,4,5,6 diméthyl-9,9 xanthène	44	114
	Addendum			
$C_{17}H_{18}O_2$	I-37 *	Hydroxy-8 tétraméthyl-1,6,9,9 xanthène	30	107
	III-18*	β-Nitrobenzoate.....		107

4 - DIVERS

$C_{13}H_{16}O_2$	II-18*	Hydroxy-5 tétraméthyl-2,4,4,7 chromène.....	62	123 124
$C_{13}H_{16}O_2$	II-19*	Hydroxy-7 tétraméthyl-2,4,4,5 chromène.....	62	124
$C_{20}H_{24}O_2$	I-56	(Hydroxy-2'méthyl-4') tétraméthyl-2,4,4,7 flavanne.....	45	114
		Acétate.....		115
$C_{23}H_{28}O_2$	I-57	Spirobi-2:2'(triméthyl-4,4,7 chromane).....	45	115
$C_{27}H_{36}O_2$	I-13	Structure non déterminée.....	26	96

BIBLIOGRAPHIE

1 - Secrétariat des Nations Unies, Document MNAR/5/65 GE 65-2420 (bibliographie complète mise à jour en 1965).

2 - A.R.TODD, Experientia, 1946, 2, 55.

3 - D.F.DOWNING, Quart. Rev., 1962, 16, 152.

4 - O.E.SCHULTZ, Planta Medica, 1964, 12, 3.

5 - R.ADAMS, B.R.BAKER, et R.B.WEARN, J.amer.chem.Soc., 1940, 62, 2204.

6 - R.GHOSH, A.R.TODD, et S.WILKINSON, J.Chem.Soc., 1940 , 1393.

7 - R.ADAMS, S.LOEWE, D.C.PEASE, C.K.CAIN, R.B.WEARN, R.B.BAKER et H.WOLFF, J amer.chem.Soc., 1940, 62, 2566.

8 - E.C.TAYLOR et E.S.STROJNY, J.amer.chem.Soc., 1960, 82, 5198.

9 - R.ADAMS, C.K.CAIN, W.D.Mc PHEE et R.B.WEARN, J.amer.chem.Soc., 1941, 63, 2209.

10 - Z.KREJČÍ et F.ŠANTAVY, Acta Univ.Olomuc., 1955, 6, 59 et Chem. Ab , 1958, 50, 12080.

11 - R.MECHOULAM et Y.SHVO, Tetrahedron, 1963, 19, 2073.

12 - R.MECHOULAM, Bull.Res.Council Israël, 1963, 12A, 57.

13 - Y.GAONI et R.MECHOULAM, Proc.Chem.Soc., 1964, 82.

14 - Y.GAONI et R.MECHOULAM, J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 1646.

15 - R.MECHOULAM et Y.GAONI, Tetrahedron, 1965, 21, 1223.

16 - R.MECHOULAM et Y.GAONI, J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 3273.

17 - Y.GAONI et R.MECHOULAM, Chem.Comm., 1966, 21.

18 - Y.GAONI et R.MECHOULAM, Tétrahedron, 1966, 22, 1481.

19 - F.KORTE et H.SIEPER, Ann.Chem., 1960, 630, 71.

20 - F.KORTE H.SIEPER, S.TIRA, Bull.Stup.,(Nations Unies) 1965, XVII, 1, p.35.

21 - U.CLAUSSEN, F.v.SPULAK et F.KORTE, Tetrahedron, 1966, 22, 1477.

22 - U.CLAUSSEN et F.KORTE, Z.Naturforschung, 1966, 21B, 594.

23 - F.KORTE, M.HAAG et U.CLAUSSEN, Angew.chem., 1965, 77, 862.

24 - F.KORTE et H.SIEPER, Tetrahedron, 1960, 10, 153.

25 - F.KORTE et H.SIEPER, J.Chromatog., 1964, 13, 90, et 14, 178.
26 - U.CLAUSSEN, W.BORGER et F.KORTE, Ann.Chem., 1966, 693, 158.
27 - F.KORTE, E.HACKEL et H.SIEPER, Ann.Chem., 1965, 685, 122.
28 - F.KORTE, E.DLUGOSCH et U.CLAUSSEN, Ann.Chem., 1966, 693, 165.
29 - R.L.HIVELY, W.A.MOSHER et F.W.HOFFMANN, J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 1832.
30 - E.C.TAYLOR, K.LENARD et Y SHVO, J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 367.
31 - K.E.FAHRENHOLZ, M.LURIE, R.W.KIERSTEAD, J.amer.chem.Soc., 1966, 88, 2079.
32 - H.BUDZIKIEWICZ, R.T.ALPIN, D.A.LIGHTNER et C.DJERASSI, et R.MECHOULAM et Y.GAONI, Tetrahedron, 1965, 21, 1881.
33 - U.CLAUSSEN, H.W,FEHLHABER et F.KORTE, Tetrahedron, 1966,22, 3535
34 - J.L.SIMONSEN et A.R.TODD, J.Chem.Soc., 1942, 188.
35 - M.C.NIGAM, K.L.HANDA, I.C.NIGAM et L.LEVI, Canad.J.Chem., 1965, 43, 3372.
36 - R.ADAMS et B.R.BAKER, J.amer.chem.Soc., 1940, 62, 2405.
37 - J.JACOB, communication personnelle.
38 - S.LOEWE, Arch.Exper Path.u.Pharmakol., 1950, 211, 175 (41 références)
39 - L.GRLIĆ, Bull.Stup.,(Nations Unies), 1962, XIV, 3, 43.
40 - R.ADAMS, S.LOEWE, C.M.SMITH et W.D.McPHEE, J.amer.chem.Soc., 1942, 64, 694.
42 - R.ADAMS, S.LOEWE, C.W.THEOBALD et C.M.SMITH, J.amer.chem.Soc., 1942, 64, 2653.
4I- R. ADAMS, C.M. SMITH et S. LOEWE, J.amer.chem.Soc., I942, 64 , 2087.
43 - P.B. RUSSELL, A.R.TODD , S. WILKINSON , A.D. MACDONALD et G. WOOLFE , J. chem.Soc..I94I , 826.
44 - R. ADAMS, C.K. CAIN et S. LOEWE , J.amer.chem.Soc.. I94I, 63, I977.
45 - T.H. BEMBRY et G. POWELL, J.amer chem.Soc..I94I 63 , 2766.
46 - R.ADAMS ,S. LOEWE. C. JELINEK et H. WOLFF , J.amer.chem.Soc.. I94I , 63, 2766.
47 - R. ADAMS, K.H. CHEN, et S. LOEWE, J.amer.chem.Soc.. I945, 67, I534.
48-- R. ADAMS, Ben F. AYCOCK, Jr., et S. LOEWE, J.amer.chem.Soc. I948, 70, 662.
49 - R. ADAMS, Scott Mc. KENZIE, Jr., et S. LOEWE, J.amer.chem.Soc. I948, 70, 664.

50 - A.W.D. AVISON, A.L. MORRISON et M.W. PARKES, J J .chem.Soc. I949 , 952.

5I - R. DAGIRMANJIAN et E.S. BOYD, J.pharmacol.Exptl.Therap, I962, I35, 25.

52 - E.S. BOYD, E.D. HATCHINSON, L.C. GARDNER et D. A. MERITT, Arch. Intern.pharmacodyn. I963, I44, 533 et Chem. Abstr. I964, 60, 2223f.

53 - E.S. BOYD et D.A. MERITT, ibid, I965, I53, I et Chem. Abstr. I965, 63, I0520h.

54 - E.S. BOYD et D.A. MERITT, J. Pharmacol.exptl.Therap. I965, I49 I38.

55 - F. BERGEL, A.L. MORRISON, H. RINDERKNECHT, A.R. TODD, A.D. MACDONALD et G. WOOLFE, J.chem.Soc, I943, 286.

56 - R.M. ANKER et A.H. COOK, J.chem.Soc., I946, 58.

57 - H.G. PARS, F.E. GRANCHELLI, J.K. KELLER et R.K. RAZDAN, J.Amer. Chem.Soc.. I966, 88, 3664.

58 - R. ADAMS, W. D. Mc PHEE, R.B. CARLIN et Z. W. WICKS, J.Amer. Chem.Soc., I943, 65, 356.

59 - R. ADAMS et T.E. BOCKSTAHLER, J.Amer.Chem.Soc.. I952, 74, 5346.

60 - G. LEAF, A.R. TODD et S. WILKINSON, J.Chem.Soc., I942, I85.

6I - R. ADAMS, C.M. SMITH et S. LOEWE, J.Amer.Chem.Soc., I94I, 63, I973

62 - M. FRANCK-NEUMANN et P. JÖSSANG, J.Chromatog., I964, I4, 280.

63 - C. MATHIS et G. OURISSON, J.Chromatog, I963, I2, 94.

64 -a) C.C. SWEELEY, R. BENTLEY, M. MAKITA et W.W. WELLS, J.Amer. Soc., I963, 85, 2497.

b) R.J. FERRIER et M.F. SINGLETON, Tétrahédron, I962, I8, II43.

c) A. CHEMINAT et M. BRINI, Bull.Soc.Chim., I966, 80.

65 -a) A.C. WAISS, Jr., R.E. LUDIN et D.J. STERN, Tet.Let, I964, I0, 5I0.

b) T.J. MABRY, J. KAGAN et H. RÖSLER, Phytochem. I965, 4, I77 et 487.

c) A. GROUILLER, Bull.Soc.Chim., I966, 2405.

66 - F. FEIGL, Spot Tests in Organic Analysis, 6ème éd., Elsevier, Amsterdam, I960, p. 202.

67 - W. WEBSTER et D.P. YOUNG, J.Chem.Soc.. I956 , 4785.

68 - M. TICHY, Advances in Organic Chemistry, vol. 5, Interscience

Pub., New-York, I965, p. 26I.
69 - R. GOSH, A.R. TODD et D.C. WRIGHT, J.Chem.Soc., I94I, I37.
70 - P.A. PLATTNER, Newer Methods of preparative Organic Chemistry, Interscience, New-York, I948,p. 29.
7I - C.D. GUTSCHE ET W.S. JOHNSON, J.Amer.Chem.Soc., I946, 68, 2289.
72 - G.A. ALLES, R.N. ICKE et G.A. FEIGEN, J.Amer.Chem.Soc., I942, 64, 203I.
73 - R. ADAMS, D.C. PEASE, J.H. CLARK et B.R. BAKER,J.Amer.Chem.Soc. I940, 62, 2I97.
74 - K.MISLOW, M.A.W. GLASS, H.S.HOPPS, E. SIMON et G.H. WAHL, Jr., J.Amer.Chem.Soc., I964, 88, I7IO.
75 - P.A. PLATTNER, ibid. p. 4I.
76 - D. CAGNIANT, C.R. Acad. Sci., I963, 256, 5590.
77 - J.C. ROBERTS, Chem.Rev., I96I, 6I, 59I.
78 - F. DEAN, Naturally Occuring Oxygen Ring compounds,Butterworths, London, I963, p. 266.
79 - H.K. SEN GUPTA, J.Chem.Soc., I9I4, 399.
80 - R.N. SE., N.C. CHATTOPADHAYA et S.C. SEN GUPTA, J.IndianChem. Soc.. I930, 7, 997 et Chem. abstr. I93I, 25, 3643.
8I - V. HANOUSEK, Czech.P. 88272, Chem. abstr. I960, 54, 8855a.
82 - J.W. CUSIC et R.A. ROBINSON, U.S.P. 2, 776, 299, (I957).
83 - P.M.G. BAVIN, Can.J.Chem., I960, 38, 882.
84 - G.W.H. SCHERF et R.K. BROON, Can.J.Chem, I960, 38, 697 et 96I, 39, 799.
85 - W.S. MURPHY et C.H. HAUSER, J.Org.Chem. I966, 3I, 85.
86 - T. CUVIGNY et H. NORMANT, Bull.Soc.Chim. I965, I866, I872, I88I
87 - H. NORMANT, T. CUVIGNY, J. NORMANTet B. ANGELO, Bull. Soc. Chim I965, 344I, 3446.
88 - W.K. MC. EWEN, J.Amer.Chem.Soc., I936, 58, II24.
89 - E.J. COREY et M. CHAYKOVSKY, J.Amer.Chem.Soc.. I965, 87, I345.
90 - G.G. PRICE et M.C. WHITTING, Chem. and Ind., I963, 775.
9I - A. MUSTAFA et EL.DIN SOBHY,J.Amer.Chem.Soc. I955, 77, 5I26.
92 - G. KOEBRICH et W. DRISCHEL, Ann. Chem. I964, 664, 88.
93 - A. SCHÖNBERG et W. A KER, J. Chem. Soc.. I946, 609.
94 - A. MUSTAFA et M.K. HILMY, J. Chem. Soc., I952, I343.
95 - H.K. SEN GUPTA et S.H. TUCKER, J. Chem. Soc., I922, I2I, 557.
96 - M. SY et M. MAILLET, Bull. Soc. Chim., I965, I495.
97 - J.B. NIEDERL, J. Amer. Chem. Soc., I928, 50, 2230.
98 - W. BAKER et D.M. BESLY, J. Chem. Soc., I939, I95.

99 - W. BAKER et D.M. BESLY, J. Chem. Soc., I940, II05.
I00 - W. BAKER et R.F. CURTISS et J.F.W. Mc OMIE, J. Chem.Soc., I95I, 76.
I0I - M.S. NEWMAN et L.L. WOOD, Jr, J. Amer. Chem. Soc., I959, 8I, 4300.
I02 - M. GUYOT et C.MENTZER, Bull. Soc. Chim., I965, 2558.
I03 - J. P. LECHARTIER, P. DEMERSEMAN, A. CHEUTIN et R. ROYER, Bull. SOC. Chim., I966, I7I6.
I04 - G. NEPAULT et C. MENTZER, Bull. Soc. Chim. I966, 2732.
I05 - B. KIRKIACHARIAN et C. MENTZER, Journées de Chimie Organique, Orsay, Bull. Soc. Chim., I966, I2b, I8.
I06 - C. MENTZER, Hétérocycles Oxygénés, Colloque International du C.N.R.S., Lyon I955, p. 2I3.
I07 - D. MOLHO, ibid. p.223.
I08 - C. MENTZER et P. VERCIER, C.R. Acad. Sci., I95I, 232, I674.
I09 - D. MOLHO et J. AKNIN, C.R. Acad. Sci., I964, 269, I645.
II0 - R. GOSH, A. R. TODD et S. WILKINSON, J. Chem. Soc., I940,II2I
III - N.S. BHACCA, L.F. JOHNSON et J.N. SHOOLERY, High Resolution NMR Spectra Catalog, Varian Associates, Palo Alto, California, I962, I, n° 270.
II2 - K. ALDER, Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Interscience Pub., New-York, I948, p. 503.
II3 - G. BRUMLIK, R.L. BAUMGARTEN et A.I. KOSAK, Nature, I964, 20I, 388.
II4 - M.L. MARTIN et G.J. MARTIN, Bull. Soc. Chim., I966, 2II7.
II5 - A. ROSOWSKY et E.J. MODEST, J. Org. Chem., I965, 30, I832.
II6 - G. SMOLINSKY, J. Amer. Chem. Soc., I960, 82, 47I7.
II7 - A. CORNU, J. ULRICH et K. PERSAUD, Chim. Anal., I965, 47, 357.
II8 - F.SCHUBER, résultats non publiés.
II8 - Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 2ème Ed., Wiley and Sons, New-York, Ig5I, p. 5I4.
I20 - M. S. GIBSON, J. Chem. Soc., I956, 776.
I2I - J. REILLY, P. J. DRUMM et H.S. BARRETT, J. Chem. Soc., I927, 67.
I22 - E.H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier, Amsterdam I959, IVB, p. 968.
I23 - R. ADAMS, H. WOLFF, C.K. CAIN et J.H. CLARK, J. Amer. Chem. Soc., I940, 62, I770.
I24 - K. FREUNDENBERG, H. FIKENTSCHER et W. WENNER, Ann. Chem.

I925, 442, 3I8.

I25 - A.W. CROSSLEY et N. RENOUF, J. Chem. Soc., I907, 65.

I26 - H. DÜRR, G. OURISSON et B. WAEGELL, Chem. Ber., I965, 98,I874.

I27 - E. PETSHEK et H. SIMONIS, Chem. Ber., I9I3, 46, 20I4.

I28 - A.A. GOLDBERG et A.H. WRAGG, J. Chem. Soc , I958, 4227.

I29 - Regles de nomenclatures pour la chimie organique, Bull. Soc. Chim., I958, I207-70.

I30- A.M. PATTERSON, L.T. CAPELL et D.F. WALKER, The Ring Index, 2ème Ed., Amer. Chem. Soc., Washington, I959, p. 465.

I3I - N. LOZAC'H, Nomenclature des fonctions, Bull. Soc. Chim., I957, 55.

I32 - U. CLAUSSEN et F. KORTE, Tétrahédron, Supplément N° 7, I966, p. 89

I33 - U. CLAUSSEN et F. KORTE,Naturwissenschaften, I966, 53, 54I.

▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪▪

TABLE DES MATIERES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Pages

INTRODUCTION..... 1

Etat des recherches sur les constituants du hachich.. 5

Analogues synthétiques des tétrahydrocannabinols..... 8

PREMIER PARTIE :

Chapitre I : GENERALITES

§1 - Synthèses d'Adams et Todd..... 15

§2 - Méthodes analytiques..... 17

Chapitre II : LA CONDENSATION PULEGONE-ORCINOL..... 21

§1 - Structure des produits isolés..... 23

§2 - Etude des produits de déshydrogénation et corrélations..... 27

Chapitre III: SYNTHESES DANS LA SERIE DU XANTHENE

§1 - Méthodes d'approche du système..... 39

§2 - Synthèse des tétraméthyl xanthènes I-36, 38 42

§3 - Condensation de l'acétone et de substrats aromatiques en présence d'agents acides.... 44

Conclusion : Essais d'interprétation..... 49

DEUXIEME PARTIE :

Chapitre IV : OBTENTION PREFERENTIELLE DE TETRAHYDROXANTHENES PAR VOIE THERMIQUE...

Introduction..... 55

§1 Condensation de la pulégone et de l'orcinol par voie thermique..... 58

§2 Condensation pulégone-résorcinol et phloroglucinol..... 59

§3 Condensation de l'oxyde de mésityle et de l'orcinol 62

Conclusions..... 63

TROISIEME PARTIE :

Chapitre V : APPLICATION DE LA RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE A LA DETERMINATION DES STRUCTURES DE DERIVES BENZOPYRANNIQUES

§1 - Analyse et classification des principaux résultats..... 68

Pages

§2 - Etude de quelques particularités des hétérocycles xanthéniques..... 75

APPENDICE : Interprétation des spectres de masse..... 81

PARTIE EXPERIMENTALE :..... 89

INDEX DES PRODUITS ETUDIES :..... I29

BIBLIOGRAPHIE..... I35

TABLE DES PLANCHES ET TABLEAUX

Planche 0-A : Relations biogénétiques entre les constituants de Cannabis..... 4

Tableau 0-B : Activité des tétrahydrocannabinols synthétiques.. 10

Planche I-A : Condensation de la pulégone et de l'orcinol..... 22

Tableau I-B : Constantes physiques des produits de condensation pulégone-orcinol..... 32

Tableau I-C : ..... idem 33

Tableau I-D : ..... idem 34

Tableau I-E : Constantes physiques des produits de déshydrogénation..... 35

Tableau I-F : ..... idem 36

Tableau I-G : Comparaison du produit I-5 et du Cannabinol..... 37

Tableau I-H : Constantes physiques des produits de la condensation acétone-m-crésol..... 47

Planche I-J : Formation des produits de condensation pulégone-orcinol..... 50

Tableau II-A: Constantes physiques des produits de condensation pulégone-résorcinol et phloroglucinol..... 60

Planche III-A : Régions aromatiques des spectres de R.M.N. des produits II-5, I-57 et III-20.....71,72

Tableau III-B : Déplacements chimiques des méthyles dans les xanthènes III-16.....78,79

Planche a-A : Spectres de masse des isomères I-4 et 8..... 84

Tableau a-B : Spectres de masse des produits I-4,14,8,15 et acétates..... 88

Planche e-A : Fractogrammes des mélanges de la condensation d'Adams95

Propositions données par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse :

"PHYTOCHIMIE DES CROTONEAE"

Strasbourg, le 7 Novembre 1966
Le Président du Jury,

G. OURISSON

VU
Strasbourg, le 5 Décembre 1966

P. LE DOYEN,
L'Assesseur

J.BRENET

VU et permis d'imprimer
Strasbourg, le 6 Décembre 1966

pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

J.VIVIEN